

TIAGO ADREGA

CARDIOLOGIA **CENTRO HOSPITALAR DO BAIXO VOUGA**

FELLOW CARDIOLOGIA DE INTERVENÇÃO **CENTRO HOSPITALAR DO PORTO (HOSPITAL SANTO ANTÓNIO)**

Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses

The Disrupt CAD II Study

Ziad A. Ali, MD, DPhil; Holger Nef, MD, PhD; Javier Escaned, MD, PhD; Nikos Werner, MD, PhD; Adrian P. Banning, MD; Jonathan M. Hill, MD; Bernard De Bruyne, MD, PhD; Matteo Montorfano, MD; Thierry Lefevre, MD; Gregg W. Stone, MD; Aaron Crowley, MA; Mitsuaki Matsumura, BS; Akiko Maehara, MD; Alexandra J. Lansky, MD; Jean Fajadet, MD; Carlo Di Mario, MD, PhD.

INTRODUÇÃO

A calcificação das artérias coronárias está associada a complexidade no tratamento de lesões, sendo um preditor de complicações e de insucesso na intervenção coronária percutânea.¹ Existem diversas soluções de aterectomia percutânea que tentam ultrapassar este desafio clínico, aportando mais-valias procedimentais, mas com limitações técnicas e sem estarem isentas de aparecimento de complicações.

A litoplastia intravascular (IVL, *intravascular lithotripsy*) é uma nova tecnológica visando abordar a calcificação severa intravascular, baseada num racional de tratamento consagrado na doença renal litiásica. Consiste na emissão de ondas de pressão pulsáteis ultrassónicas, através de emissores de litotripsia, realizando uma modificação circunferencial do cálcio vascular. Com o estudo Disrupt CAD I², foi possível demonstrar-se a viabilidade desta técnica em humanos.

O Disrupt CAD II visa avaliar a segurança e a eficácia da IVL na preparação de lesões coronárias *de novo*, severamente calcificadas, previamente à implantação de stent, assim como a avaliação por OCT (*optical coherence tomography*) da sua eficácia e mecanismo de acção.

MÉTODOS

- **Desenho de estudo:** estudo prospectivo, multicêntrico, de braço único, patrocinado pela Shockwave Medical, Inc (Santa Clara, CA).
- **Participantes:** doentes com angina estável, instável ou isquemia silenciosa e evidência de isquemia miocárdica; ou doentes com síndrome coronária aguda estabilizada e sem evidência de elevação de biomarcadores. As lesões deveriam ter $\geq 50\%$ de estenose, ≤ 32 mm de comprimento e calcificação severa (determinada pelo operador e definida como calcificação da lesão em ambos os lados do vaso na avaliação angiográfica). Não poderiam ser usados outros dispositivos de aterectomia ou *specialty balloons* (*scoring* ou *cutting*).
- **Dispositivo em estudo:** o catéter coronário de IVL (Shockwave C²) consiste num balão de utilização única e com emissores de litotripsia integrados, disponível nos tamanhos de 2,5 a 4,0 mm, todos com 12 mm de comprimento e perfil de 0.043" a 0.046" (**figura 1**); o catéter encontra-se conectado ao gerador por um cabo programado para aplicação de pulsos em sequências de 10, a uma frequência de um pulso por segundo e um máximo de 80 pulsos por catéter (**figura 2**).

Figura 1: catéter de IVL (shockwavemedical.com)

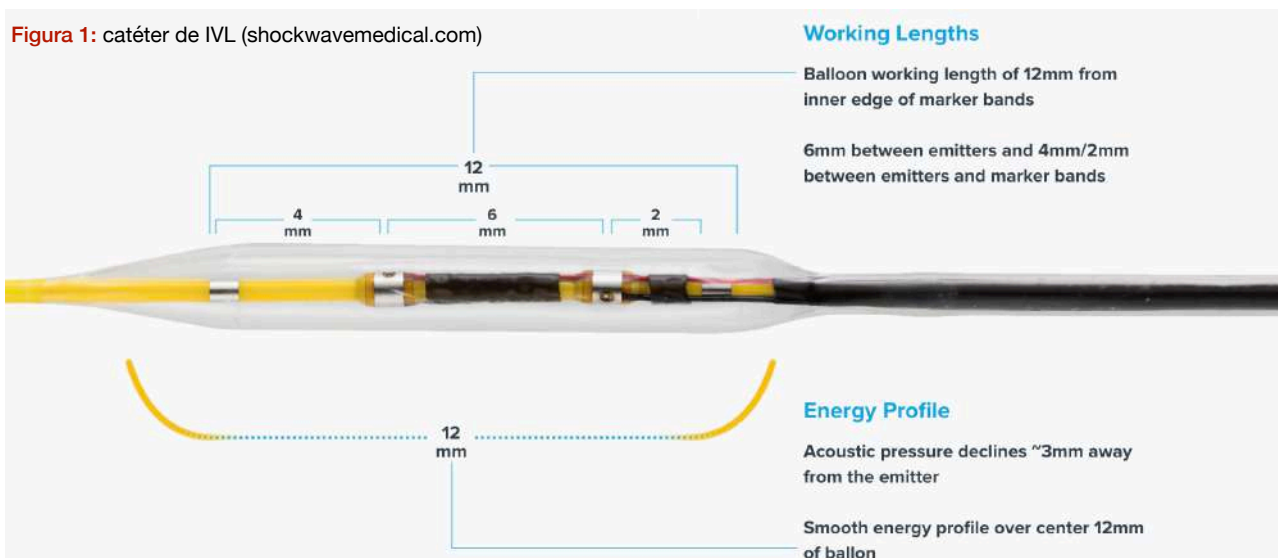


Figura 2: componentes do dispositivo de IVL (shockwavemedical.com)



- **Procedimento:** o balão de IVL era dimensionado para uma proporção de 1:1 com a artéria de referência, insuflado a 4 atm, com aplicação de 10 pulsos na lesão alvo, insuflação a 6 atm após a aplicação e posterior desinsuflação; se a lesão não estivesse adequadamente preparada após os 80 pulsos, poderia ser utilizado outro catéter de IVL. A implantação de stent, otimização do mesmo e regime de antiagregação eram decididos de acordo com a prática clínica *standard*. O *follow-up* clínico era realizado aos 30 dias por contacto telefónico.
- **Sub-estudo OCT:** OCT foi realizado em alguns centros, utilizando o sistema ILUMIEN OPTIS da Abbott Vascular (Santa Clara, CA), e seguindo os critérios de avaliação *standard* para esta tecnologia.
- **Endpoints:** o *endpoint* primário definido foi o MACE (*major adverse cardiac events*) intra-hospitalar, definido como morte cardíaca, enfarte do miocárdio (EM) ou revascularização do vaso alvo (TLR, *target lesion revascularization*); os *endpoints* secundários definidos foram sucesso clínico (estenose residual <50% após stent e ausência de MACE) e sucesso angiográfico (estenose residual <50% após stent e ausência de complicações imediatas). Foram ainda avaliados MACE a 30 dias, EM peri-procedimento e espontâneo e parâmetros da avaliação por OCT. Os eventos clínicos, os angiogramas e as imagens intravasculares foram analisadas por centros independentes.

RESULTADOS

- **Doentes e procedimentos:** foram estudados 120 doentes, entre maio de 2018 e março de 2019, em 15 centros; a idade média foi de 72 anos, 22% dos doentes eram do género feminino e 8,3% teriam insuficiência renal. A artéria descendente anterior foi o vaso mais comum a ser tratado (62,5%); o diâmetro de referência médio foi 3,04 mm, com quantificação média de estenose de 60,0% e comprimento médio de lesão de 19,5 mm; calcificação severa estava presente em 94,2% dos casos e 28,3% das lesões eram excêntricas. O tempo médio de aplicação de IVL foi de 7,9 minutos, cada lesão necessitando uma média de 1.2 catéteres; foram administrados 70,7 pulsos; em 41,7% dos casos necessitaram de pré-dilatação e 79,2% de pós-dilatação; aterectomia não foi necessária em nenhum caso.
- **Endpoints:** o *endpoint* primário ocorreu em 5,8% dos casos, consistindo em 7 EM sem ondas Q; nenhum doente teve estenose residual >50%; foi possível realizar IVL e implantar stent em todos os doentes; todos os doentes tiveram sucesso angiográfico; o MACE a 30 dias foi de 7,6% (**tabela 1**).
- **OCT:** esta sub-análise foi realizada em 48 doentes, com a IVL a aumentar a área luminal e a diminuir o ângulo de cálcio de forma significativa (**tabela 2**), permitindo a fractura de cálcio em 78,7% das lesões (vide **figura 3** para uma exemplificação representativa).

Tabela 1: Clinical and Angiographic Outcomes

	n=120
Final angiographic complications	
Dissections, type	
None	98.3 (118)
A	0.0 (0)
B	0.8 (1)
C	0.8 (1)
D-F	0.0 (0)
Perforations	0.0 (0)
Abrupt closure	0.0 (0)
Slow flow	0.0 (0)
No reflow	0.0 (0)
MACE in hospital	5.8 (7/120)
Cardiac death	0.0 (0/120)
Non-Q-wave MI	5.8 (7/120)
Q-wave MI	0.0 (0/120)
Target vessel revascularization	0.0 (0/120)
MACE through 30 d	7.6 (9/119)
Cardiac death	0.8 (1/119)
Non-Q-wave MI	5.9 (7/119)
Q-wave MI	0.8 (1/119)
Target vessel revascularization	0.8 (1/119)
Stent thrombosis (definite or probable)	1.7 (2/119)

In total, at 30 d, there were 10 MACE in 9 subjects. One subject withdrew before the 30-d end point. Values are percentage (n/N). MACE indicates major adverse cardiac events; and MI, myocardial infarction.

Tabela 2: Serial Measurements of Calcified Coronary Lesions on Optical Coherence Tomography

	Pre-IVL	Post-Stent	P Value
At Pre-IVL MLA site, n	48	47	
Lumen area, mm ²	2.33±1.35	6.10±2.17	<0.0001
Calcium angle, °	175.8±96.9	127.1±97.6 [28]	0.055
Maximum calcium thickness, mm	0.9±0.3	0.8±0.3 [28]	0.45
Calcium fracture		17.9% (5/28)	
Stent area, mm ²		6.06±2.20	
Stent expansion, %		79.1±21.0 [44]	
Acute area gain, mm ²		3.99±1.72 [38]	
At pre-IVL maximum calcium site, n	48	38	
Lumen area, mm ²	3.64±1.78	8.47±3.04 [38]	<0.0001
Calcium angle, °	266.3±77.1	215.1±69.4	<0.0001
Maximum calcium thickness, mm	0.93±0.2	0.89±0.2	0.004
Calcium fracture		50% (19/38)	
Stent area, mm ²		7.77±2.65 [38]	
Stent expansion, %		102.8±30.6 [35]	
Acute area gain, mm ²		4.79±2.45	
At final MSA site, n	48	47	
Lumen area, mm ²	4.26±2.86	6.25±2.25	<0.0001
Calcium angle, °	176.6±100.4 [23]	149.4±94.8 [30]	0.0004
Maximum calcium thickness, mm	1.0±0.3 [23]	0.9±0.3 [30]	0.055
Calcium fracture		23.3% (7/30)	
Stent area, mm ²		5.92±2.14	
Stent expansion, %		77.6±20.5 [44]	
Acute area gain, mm ²		2.52±2.03 [35]	

Values are percentage (n/N) or mean±SD (n) compared using a paired t test. IVL indicates intravascular lithotripsy; MLA, minimal luminal area; and MSA, minimal stent area.

DISCUSSÃO

O estudo Disrupt CAD I já tinha demonstrado a viabilidade da IVL como uma abordagem inovadora em lesões calcificadas.² Com o Disrupt CAD II, ficou demonstrada a sua segurança e eficácia. De relevo, (i) foi possível entregar o balão em todas as lesões analisadas, (ii) a lesão residual foi <8%, (iii) a taxa de eventos foi baixa e (iv) confirmou-se o mecanismo de acção de fractura de cálcio da placa através da análise por OCT.

Comparando com outras técnicas de aterectomia, não existe o risco de *wire bias* (vs aterectomia rotacional ou orbital);³ geração de calor e microembolização (vs laser);⁴ ou de perfuração (vs *cutting* e/ou *scoring balloons*). Além disso, tem as vantagens de (i) ser uma técnica que não exige treino específico na sua utilização (é semelhante aos balões *standard*); (ii) estar associada a baixo risco de embolização e respectivas complicações; (iii) permite a distribuição uniforme de energia pela placa; (iv) tem menor risco de barotrauma; e (v) é possível fazer protecção de *side branch* com guia. A avaliação por OCT identificou a fractura de cálcio como principal mecanismo de acção da IVL, proporcional à magnitude de calcificação. No entanto, admite-se por vezes poder não ser possível a entrega imediata do balão na lesão, podendo ser necessária a utilização prévia de aterectomia para modulação de placa.

Como limitações do estudo, destacam-se: (i) tratar-se de um estudo não randomizado e sem grupo de controlo; (ii) o *endpoint* secundário de sucesso clínico com taxa de reestenose <50% poder ter sido conservador (confirmado pelos 7,8% alcançados com IVL); (iii) a pré-dilatação foi necessária em 41,7% dos casos e sem real conhecimento do impacto clínico de tal actuação; (iv) a definição de calcificação severa foi angiográfica, com risco de não identificar zonas de angulação de cálcio >180°, que ocorre em cerca de 20% do doentes; e (v) a pequena amostra do estudo e com *follow-up* curto.

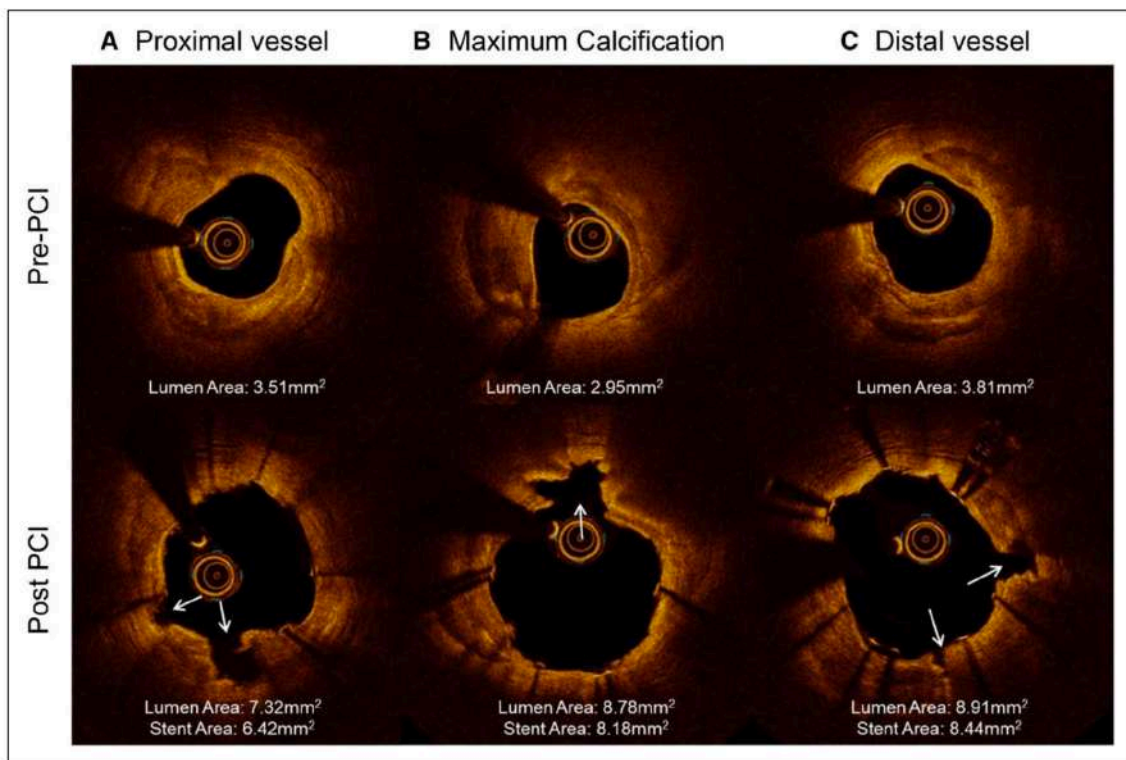


Figure 2. Representative example of optical coherence tomography (OCT) images of Shockwave Intravascular Lithotripsy for lesion modification of severe coronary artery calcification.

Top, Pre-percutaneous coronary intervention (PCI): **(A)** severe calcification is present on OCT in the proximal vessel. **B,** At the site of maximal calcification, there is >270° calcification with minimal thickness >1 mm and minimal luminal area of 2.95 mm². **C,** Severe calcification is present on OCT in the distal vessel. **Bottom,** Post-PCI: **(A)** calcium fracture is identified in 2 locations (white arrows) on OCT coregistered with the pre-PCI image. **B,** At the site of maximal calcification, there is

Figura 3: fracture (white arrow) liberating stent expansion and an acute gain of 5.83 mm². **C,** At the distal vessel, calcium fracture is identified in 2 locations (white arrows) on OCT coregistered with the pre-PCI image.

COMENTÁRIO

Com a IVL, foi possível elegantemente materializar-se um racional terapêutico amplamente validado em uso não cardíaco, com mais de 30 anos de experiência e aplicação extracorporeal, através de uma engenhosa migração tecnológica para uma versão miniaturizada, intra-vascular e perfeitamente em harmonia com o estado de arte de tratamento coronário percutâneo. Para além do racional alicerçado numa lógica de fisiopatologia coerente, é meritório destacar o carácter *tailor made* das ondas de pressão ultrassónicas, que fracturam o cálcio extra-luminal com poucas aplicações, poupando o tecido mole circundante propagador de som - uma característica idiossincrática que pode ser explorada didacticamente, ao pressionar o balão de IVL entre os dedos e constatar a inofensiva aferência sensorial de cada choque, e clinicamente, pelos resultados de segurança deste estudo.

Com um arsenal cada vez mais completo e sofisticado para enfrentarmos a complexidade do cálcio coronário, esta oferta diversificada só deve ser usada em benefício do operador: se por um lado existem espaços bem definidos para cada uma das soluções de aterectomia, por outro lado existem também zonas de sobreposição, com diversas estratégias válidas e merecendo um cuidadoso planeamento; assim como existe lugar para sinergias, onde o efeito combinado permite abordar doença coronária cada vez mais complexa e impensável de tratar antes destes desenvolvimentos tecnológicos. Um exemplo fácil e com o qual tive o privilégio de contactar na prática clínica, consiste no modular prévio do trajecto estenótico com aterectomia rotacional, para posterior aplicação uniforme e mais dirigida de pulsos de litoplastia.

Um comentário relativamente à reestenose intra-stent: a IVL é altamente convidativa neste cenário - a inocuidade do procedimento com o material não calcífico e o trabalhar da previamente inacessível placa abluminal, conferem nesta tecnologia a (por vezes) única solução nestes desafios coronários (facto repetidamente consagrado nos tradicionais locais de partilha científica e as mais actuais redes sociais). No entanto, mais evidência deve ser lavrada, no sentido de compreender mais extensivamente o real impacto das ondas de pressão ultrassónicas no metal da prótese coronária e na interface de polímero/droga associados.

Para além do perfil de segurança, trata-se de um dispositivos de fácil aprendizagem e utilização. Creio que estes argumentos contribuirão para implementação sólida da IVL na nossa prática clínica. A experiência em Portugal ainda se encontra em fase embrionária, mas tem vindo a crescer, e de modo sustentado, em vários centros. Destaca-se ainda o forte contributo da APIC na organização de eventos visando a demonstração e o contacto prático com esta tecnologia (tal como de outras soluções de aterectomia) e cujo *feedback* tem sido francamente positivo. Certamente que as primeiras publicações científicas serão partilhadas em breve, somando-se à evidência crescente na área.⁵

Por fim, o horizonte da tecnologia de IVL é de expansão e de exploração de novos desafios: no panorama coronário, estão a decorrer os estudos Disrupt CAD III (um estudo de desenho símile ao CAD II, visando a aprovação regulamentar para o uso coronário de IVL nos Estados Unidos) e CAD IV (o equivalente nipónico); o território vascular periférico já se encontra bem validado para os produtos M⁵ e S⁴ com os estudos Disrupt PAD I, II e BTK,⁶ encontrando-se a decorrer o estudo randomizado Disrupt PAD III; e o cenário estrutural valvular, para já como meio de auxílio a facilitar o acesso transfemoral em doentes com doença periférica⁷, mas com um programa de R&D na *pipeline* da empresa, visando explorar o potencial da tecnologia na doença valvular aórtica calcificada.

LINKS ÚTEIS

- Página da Shockwave Medical, Inc, explicando a tecnologia da IVL:

<https://shockwavemedical.com/technology/intravascular-lithotripsy-ivl/>

- Página da Shockwave Medical, Inc, dedicado a IVL para uso coronário:

<https://shockwavemedical.com/clinicians/international/coronary/>

- PDF da Shockwave Medical, Inc, explicando o *setup* do Shockwave C²:

<https://shockwavemedical.com/wp-content/uploads/2018/12/SPL-62472-Rev-B-Coronary-IVL-Step-by-Step-Setup-10.5-v5.pdf>

- Video demonstrativo do sistema de IVL, mecanismo de acção e procedimento

https://www.youtube.com/watch?time_continue=115&v=uNoXPHUkHeE&feature=emb_logo

BIBLIOGRAFIA

1. Génereux P, Madhavan MV, Mintz GS, Maehara A, Palmerini T, Lasalle L, Xu K, McAndrew T, Kirtane A, Lansky AJ, Brener SJ, Mehran R, Stone GW. 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;63:1845–1854. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.034

2. Brinton TJ, Ali ZA, Hill JM, Meredith IT, Maehara A, Illindala U, Lansky A, Götzberg M, Van Mieghem NM, Whitbourn R, Fajadet J, Di Mario C. Feasibility of shockwave coronary intravascular lithotripsy for the treatment of calcified coronary stenoses. *Circulation*. 2019;139:834–836. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036531

3. Kini AS, Vengrenyuk Y, Pena J, Motoyama S, Feig JE, Meelu OA, Rajamanickam A, Bhat AM, Panwar S, Baber U, Sharma SK. Optical coherence tomography assessment of the mechanistic effects of rotational and orbital atherectomy in severely calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:1024–1032. doi: 10.1002/ccd.26000

4. Reisman M, Shuman BJ, Harms V. Analysis of heat generation during rotational atherectomy using different operational techniques. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1998;44:453–455.

5. Adem Aksoy, Carlos Salazar, Marc Ulrich Becher, Vedat Tiyerili, Marcel Weber, Felix Jansen, Alexander Sedaghat, Sebastian Zimmer, Jürgen Leick, Eberhard Grube, Nieves Gonzalo, Jan-Malte Sinning, Javier Escaned, Georg Nickenig, Nikos Werner. Intravascular Lithotripsy in Calcified Coronary Lesions: A Prospective, Observational, Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Nov;12(11):e008154. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008154

6. Dini CS, Tomberli B, Mattesini A, Ristalli F, Valente S, Stolcova M, Meucci F, Baldereschi G, Fanelli F, Shlofmitz RA, Ali ZA, Di Mario C. Intravascular lithotripsy for calcific coronary and peripheral artery stenoses. *EuroIntervention*. 2019 Oct 20;15(8):714-721. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01056.

7. Carlo Di Mario, Mark Goodwin, Francesca Ristalli, Marcello Ravani, Francesco Meucci, Miroslava Stolcova, Gennaro Sardella, Nicolo Salvi, Francesco Bedogni, Sergio Berti, Vasilis C. Babaliaros, Andrei Pop, David Caparrelli, James Stewart, Chandan Devireddy. A Prospective Registry of Intravascular Lithotripsy-Enabled Vascular Access for Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2019 Mar, 12 (5) 502-504. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.01.211