




Intravaskulárna litotripsia u pacientov s kalcifikačným postihnutím periférnych artérií

Autor:

-  doc. **Juraj Maďarič**, PhD., MPH.
Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava

Kalcifikácie arteriálnej steny predstavujú významnú limitáciu krátkodobých, ako aj dlhodobých výsledkov endovaskulárnej liečby stenoticko-obliteračných arteriálnych postihnutí. Výskyt kalcifikovaných stenóz v populácii stúpa a hlavnými faktormi predisponujúcimi k ich rozvoju sú predovšetkým chronické ochorenie obličiek a diabetes mellitus. Arteriálne kalcifikácie sú nezávisle spojené so zvýšeným rizikom kardio-vaskulárnej mortality a morbidity.

Intravaskulárna litotripsia (IVL) je technika „preparácie“ kalcifikovaných ciev pred následným použitím perkutánnej angioplastiky (PTA), alebo pred implantáciou stentu. V máji 2022 boli počas mítingu SCAI (Society for Cardiovascular Angiography & Interventions) prezentované výsledky zatiaľ najväčšej randomizovanej štúdie zameranej na zhodnotenie efektivity IVL pri intervenciách výrazne kalcifikovaných lézií artérií dolných končatín – DISRUPT PAD III a zároveň boli publikované v *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions (JSCAI)* (1,2).

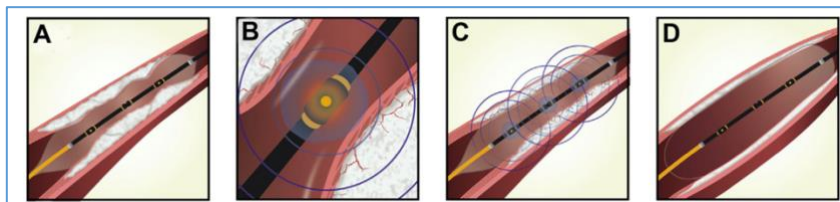
Shockwave litotripsia

- Mechanizmom účinku IVL s použitím Shockwave katétra (*Shockwave Medical*) je narušenie veľkých kalciových depozitov v stene artérie pôsobením akustických rázových vln emitovaných balónikovým katétrom Shockwave. Pri následnej PTA je vďaka IVL lepšia poddajnosť takto ošetrenej cievy a možnosť použitia nižších tlakov pri balónovej angioplastike. Metóda IVL využíva 5 emitovateľných pulzátillnej sonické tlakovej energie, ktoré sú súčasťou PTA balónového katétra. Emitované rázové vlny narušajú povrchové intimálne, ale aj hlbšie v medii ciev uložené kalciové depozity, bez ovplyvnenia mäkkých tkanív a bez uvoľňovania embolického materiálu (Obr.1).

Periférne Shockwave katétre sú kompatibilné s 0.014-inch vodičmi a dĺžka ich PTA balóna je 60 mm s diametrami 2.5 až 8 mm po 0.5 mm. Veľkosť IVL katétra sa volí 1.1:1 k referenčnému diametru cievy. Balón IVL katétra je nafúknutý na 4 atm a generátor vysiela k emitovateľnému katétrom energii 3kV s frekvenciou 1 pulz/s. Tie vysiela pulzátillné akustické tlakové vlny, ktoré bezpečne prechádzajú mäkkými tkanivami a narušajú povrchovo aj hlbšie uložené kalciové depozity. Litotripsia je

aplikovaná v 30 pulzových cykloch (300 pulzov/katéter) a následne je balón nafúknutý na nominálny tlak 6 atm (3).

Obr.1: Intravaskulárna litoripsia – Shockwave (3)



A – IVL balónový katéter umiestnený do oblasti cieľovej lézie a nafúknutý na 4 atm.

B – sférické emitovanie vln

C – IVL vlny postihujú povrchové aj hlbšie uložené kalcium v cieve

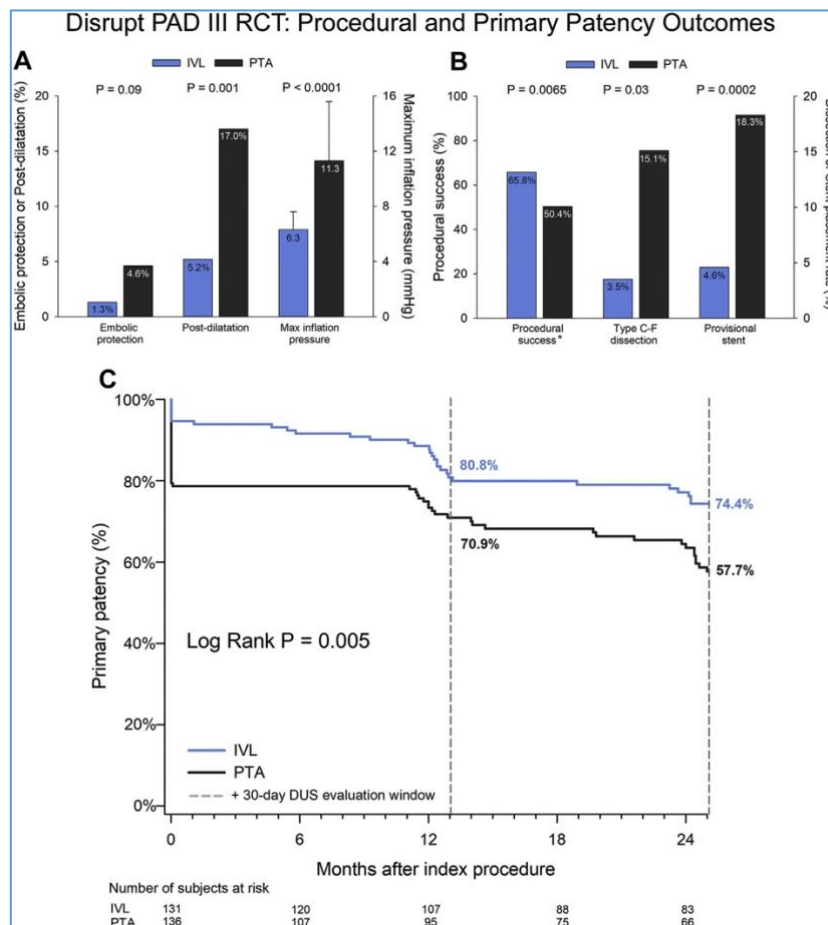
D – po IVL je PTA balónový katéter nafúknutý na 6 atm.

DISRUPT PAD III

Prospektívna, multicentrická, randomizovaná, jednoducho zaslepená štúdia DISRUPT PAD III mala za cieľ overiť účinnosť a bezpečnosť IVL ako metódy na primárnu preparáciu stredne a závažne kalcifikovaných lézií arteria femoralis superficialis a popliteálnej artérie v porovnaní s PTA (perkutánna transluminálna angioplastika), pred definitívnym ošetrením cievy pomocou liečivom poťahovaného balónu (DEB), alebo stentingom. Štúdia bola realizovaná 2/2017 – 5/2020 v 45 centrách v USA, Nemecku, Rakúsku a na Novom Zélande, pričom **153 pacientov bolo liečených pomocou IVL a 153 pomocou bežnej PTA** a následne v oboch skupinách pomocou DEB alebo stentingu. Išlo o pacientov s kaudikáciami dolných končatín alebo kľudovými bolesťami (Rutherford 2-4). Priemerná dĺžka kalcifikovaných lézií bola 13cm. Výsledky 30-dňového sledovania DISRUPT PAD III boli publikované minulý rok v JACC Cardiovasc Interv (4) a aktuálne boli predstavené jej 1-ročné a 2-ročné výsledky (1,2).

Ročná primárna priechodnosť v DISRUPT PAD III v skupine liečenej IVL bola 80.5% vs 68% v porovnaní s klasickou PTA (p=0.017). Benefit pretrvával aj v 2-ročnom sledovaní (74.4% vs 57.7%, p=0.005) (Obr.2). Primárna priechodnosť bola definovaná ako absencia klinicky indikovanej opakovanej revaskularizácie sledovanej lézie plus neprítomnosť restenózy diagnostikovanej pomocou duplexnej ultrasonografie. Potreba stentingu počas primárneho výkonu bola definovaná ako strata primárnej priechodnosti. Bare-metalový alebo liečivom poťahovaný stent (DES) boli podľa protokolu použité v prípade reziduálnej stenózy >50%, alebo v prípade prietok limitujúcej disekcie s trans-stenotickým gradientom >10 mmHg. Nezávislými prediktormi 1-ročnej primárnej piechodnosti boli použitie IVL, vek >75 rokov a prítomnosť neokluzívnych lézií.

Obr.2: Primárna priechodnosť po IVL verus PTA v 1-ročnom a 2-ročnom sledovaní. (prevzaté z Tepe G, et al.) (2)



DUS – duplexná sonografia; IVL – intravaskulárna litotripsia; PTA – perkutánna transluminálna angioplastika

Podobne ako v predchádzajúcich menších štúdiách, ani v štúdiu DISRUPT PAD III nebola IVL spojená s komplikáciami, napriek závažne kalcifikovanému terénu. Litotripsiou bola dosiahnutá redukcia výskytu a závažnosti prietok limitujúcich významných disekcií (1.4% vs 6.8%, p=0.03), s čím bola spojená aj dramatická redukcia stentingu (4.6% vs. 18.3%, p<0.001).

- Pri použití IVL bola potreba následného stentingu v 1 prípade z 20 intervencií v porovnaní s PTA ramenom, kde bola potreba stentingu u 1 pacienta z 5-tich, pričom vyhnutie sa implantácii stentu zachováva všetky budúce liečebné možnosti opakovanej revaskularizácie v zmysle stratégie „leave nothing behind“.
- Dôležitým bezpečnostným výsledkom je, že litotripsia nebola sprevádzaná distálnou embolizáciou a taktiež ani arteriálnou perforáciou.

Samotná klinicky riadená opakovaná revaskularizácia intervenovaných lézií sa v oboch sledovaných skupinách v 1-ročnom sledovaní nelíšila (95.7% vs 98.3%, p=0.94), čo predovšetkým dokladuje dobrú účinnosť liečivom potáhaných balónov v liečbe kalcifikovaných femoro-popliteálnych artérií. Nebol

zaznamenaný rozdiel vo výskyte restenóz (IVL: 90.0% vs PTA: 88.8%), no ten sa v priebehu sledovania postupne zväčšoval a dlhšie ako 2-ročné sledovanie by prinieslo viac informácií.

V analýze primárnej priechodnosti modelovanej bez definície stentingu ako zlyhania primárnej priechodnosti bola 2-ročná primárna priechodnosť rovnaká v IVL vs PTA skupine (79.2% vs 75.6%, $p=0.7$). V skupine stentovaných pacientov (IVL=7, PTA=28), u ktorých bola hodnotená 2-ročná priechodnosť, bola zaznamenaná restenóza u 2 pacientov v PTA ramene a u žiadneho pacienta v IVL ramene.

Z praxe možno konštatovať, že IVL litotripsia sa rýchlo etabluje na intervenčných pracoviskách pre veľmi dobré bezprostredné výsledky aj pri hrubo kalcifikovaných léziách, ako aj pre technicky relatívne jednoduchú a pri tom efektívnu realizáciu samotného intervenčného výkonu.

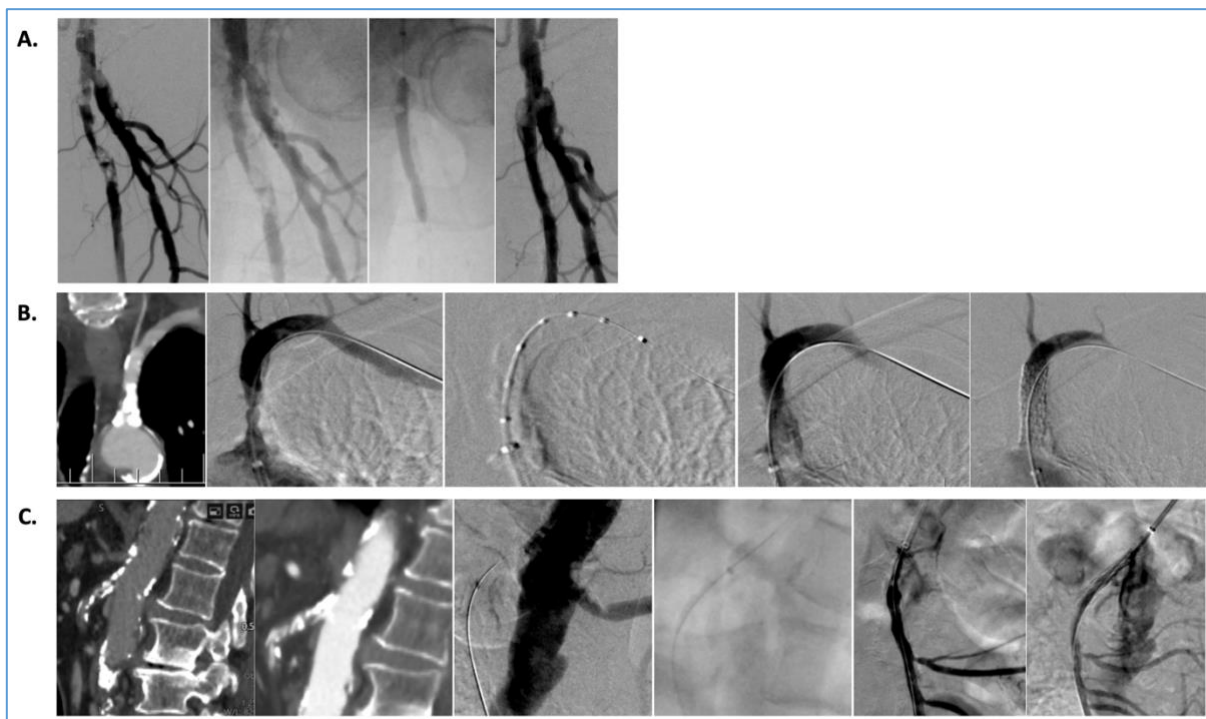
Doposiaľ kľúčovou metódou riešenia kalcifikovaných arteriálnych postihnutí bola perkutánna aterektómia. Dôležitým parametrom v prospech IVL je bezpečnosť výkonu, ktorá sa odvíja od nižšieho výskytu, resp. absencie embolizačných komplikácií. Napriek tomu je aj naďalej aterektómia dôležitým nástrojom pri riešení kalcifikovaných arteriálnych stenóz/obliterácií, avšak bude potrebné zadefinovať, pri akých typoch postihnutí je použitie aterektómie vhodnejšie, resp. efektívnejšie (excentrické vs koncentrické lézie, krátke verzus dlhé postihnutia, atď.).

Využitie IVL v iných periférnych arteriálnych lokalizáciách

Popri stále frekventovanejšom využití Shockwave litotripsie pri intervenciách kalcifikovaných femoropopliteálnych lézií sa IVL čoraz viac uplatňuje aj pri riešení ilických ako aj krurálnych kalcifikovaných steno-obliteračných procesov. Výsledky IVL v liečbe kalcifikovaných infrapopliteálnych artérií boli prezentované v štúdiu Disrupt Below-the-Kneew (BTK) a nedávno aj v PAD III Observational Study s použitím Shockwave S⁴ IVL katétra (5,6). V súčasnosti prebieha nábor pacientov do štúdie Disrupt BTK II, ktorá bude analyzovať výsledky 2-ročného sledovania 250 pacientov liečených pomocou IVL.

Zriedkavejšie, ale taktiež účinné, je využitie pri kalcifikovaných stenózach arteria subclavia, mezenterálnej artérie, truncus coeliacus, ako aj renálnej artérie, či pri výrazne kalcifikovaných karotických stenózach nevhodných na chirurgické ošetrenie (7,8,9) (Obr.2). Využitie IVL pri riešení kalcifikovaných koronárnych stenóz je nad rámec tohto príspevku.

Obr.3: IVL litotripsia kalcifikovaných stenóz: A -proximálny úsek arteria femoralis superficialis; B – arteria subclavia; c – arteria mesenterica superior (NÚSCH, a.s.)



Záver

S nárastom výskytu hrubo kalcifikovaných arteriálnych lézií v populácii rastie potreba ich účinného revaskularizačného riešenia. Nové dáta ukazujú, že „vessel preparation“ pomocou intravaskulárnej litotripsie s následnou DEB angioplastikou vedie k zlepšeniu efektivity revaskularizácie kalcifikovaných stenoticko-obliteračných arteriálnych postihnutí. Litotripsia sa stáva preferovanou metódou primárnej úpravy kalcifikovaných tepien, a to predovšetkým vo femoro-popliteálnom úseku, no môže byť riešením aj v iných periférnych lokalizáciách.

Keďže počet pacientov s polyvaskulárnym kalcifikačným postihnutím má výrazne rastúci trend a arteriálne kalcifikácie sú nezávisle spojené so zvýšeným rizikom kardio-vaskulárnej mortality a morbidity, je potrebné popri hľadaní účinných možností revaskularizácie obrátiť našu pozornosť aj na výskum zameraný na lepšiu identifikáciu tradičných, ale aj novších ovplyvniteľných rizikových faktorov narúšajúcich samotný kalciový metabolizmus.

Literatúra

1. Rymer JA, Armstrong E, Secemsky EA. Disrupting the management of calcified femoropopliteal peripheral artery diseases: mid-term outcomes from Disrupt PAD III. JSCAI.2022;Epub ahead of print.
2. Tepe G, Brodmann M, Bachnisky W, Holden A, Zeller T, Mangalmurti S, Nolte-Ernsting C, Virmani R, Parikh SA, Gray WA, for the Disrupt PAD III Investigators. Intravascular Lithotripsy for Peripheral Artery Calcification: Mid-term Outcomes From the Randomized Disrupt PAD III Trial. JSCAI.2022; Open Access. Published:May 19, 2022; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100341>.

3. Kereiakes DJ, Virmani R, Hokama JY, Illindala U, Mena-Hurtado C, Holden A, Hill JM, Lyden SP, Ali ZA. Principles of Intravascular Lithotripsy for Calcific Plaque Modification. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1275-1292
4. Tepe G, Brodmann M, Werner M, Bachinsky W, Holden A, Zeller T, Mangalmurti S, Nolte-Ernsting C, Bertolet B, Scheinert D, Gray WA; Disrupt PAD III Investigators. Intravascular Lithotripsy for Peripheral Artery Calcification: 30-Day Outcomes From the Randomized Disrupt PAD III Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1352-1361
5. Brodmann M, Holden A, Zeller T. Safety and feasibility of intravascular lithotripsy for treatment of below-the-knee arterial stenoses. *J Endovasc Ther.* 2018;25:499–503. <https://doi.org/10.1177/1526602818783989>
6. Adams G, Soukas PA, Mehrle A, Bertolet B, Armstrong EJ. Intravascular lithotripsy for treatment of calcified infrapopliteal lesions: results from the Disrupt PAD III observational study. *J Endovasc Ther.* 2022;29:76–83. <https://doi.org/10.1177/15266028211032953>
7. Khan MS, Baig M, Hyder ON, Aronow HD, Soukas PA. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Mesenteric Stenosis. *JACC Case Rep.* 2020;2:956-960.
8. Di Palma G, Cortese B. Intravascular Lithotripsy and Dual Drug-Coated Balloons for the Treatment of Severely Calcific Renal In-Stent Restenosis: All Is Fair in War. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;28S:193-196.
9. Giannopoulos S, Speziale F, Vadalà G, Soukas P, Kuhn BA, Stoltz CL, Foteh MI, Mena-Hurtado C, Armstrong EJ. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Calcified Lesions During Carotid Artery Stenting. *J Endovasc Ther.* 2021;28:93-99.