

Volume 17 – Numero 7-8
Luglio-Agosto 2016
www.giornaledicardiologia.it

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

- **Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE:**
La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica
- **Documento di consenso ANMCO/SIC:**
La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale
- **Documento di consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH:**
Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: indicazioni, selezione del paziente, competenze e organizzazione e formazione degli operatori



Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica

Carmine Riccio¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore), Furio Colivicchi³ (Coordinatore),
Andrea Di Lenarda⁴ (Coordinatore), Giuseppe Musumeci⁵, Pompilio Massimo Faggiano⁶,
Maurizio Giuseppe Abrignani⁷, Roberta Rossini⁵, Francesco Fattiroli⁸, Serafina Valente⁹,
Gian Francesco Mureddu¹⁰, Pier Luigi Temporelli¹¹, Zoran Olivari¹², Antonio Francesco Amico¹³,
Giancarlo Casolo¹⁴, Claudio Fresco¹⁵, Alberto Menozzi¹⁶, Federico Nardi¹⁷

¹U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitazione Cardiologica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

³U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

⁴S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

⁵Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

⁶Cardiologia, Spedali Civili, Brescia

⁷U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

⁸Riabilitazione Cardiologica, AOU Careggi, Firenze

⁹Cardiologia Intensiva Integrata, AOU Careggi, Firenze

¹⁰Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

¹¹Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, Veruno (NO)

¹²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

¹³U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Giuseppe da Copertino, Copertino (LE)

¹⁴S.C. Cardiologia, Nuovo Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

¹⁵S.O.C. Cardiologia, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine

¹⁶U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma

¹⁷S.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

Revisori del Documento

Roberto Caporale, Marco Malvezzi Caracciolo, Giovanna Geraci, Alfredo Marchese, Roberto Pedretti, Guerrino Zuin

Consensus Document Approval Faculty in Appendice

Stable coronary artery disease is of epidemiological importance. It is becoming increasingly common due to the longer life expectancy, being strictly related to age and to advances in diagnostic techniques and pharmacological and non-pharmacological interventions.

Stable coronary artery disease encompasses a variety of clinical and anatomic presentations, making the identification of its clinical and anatomical features challenging. Therapeutic interventions should be defined on an individual basis according to the patient's risk profile. To this aim, management flow-charts have been reviewed based on sustainability and appropriateness derived from recent evidence. Special emphasis has been placed on non-pharmacological interventions, stressing the importance of lifestyle changes, including smoking cessation, regular physical activity and diet. Adherence to therapy as an emerging risk factor is also discussed.

Key words. Drug therapy; Lifestyle modification; Percutaneous coronary intervention; Stable coronary artery disease.

G Ital Cardiol 2016;17(7-8):529-569

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Carmine Riccio U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitazione Cardiologica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Via Palasciano 1, 81100 Caserta
e-mail: carmine.riccio@tin.it

1. Definizioni e inquadramento clinico	531	3.7.3 Stenosi dell'arteria discendente anteriore prossimale	556
1.1 Definizioni e profili clinici	531	3.7.4 Disfunzione ventricolare sinistra	556
1.2 Inquadramento clinico	532	3.7.5 Ampia area ischemica	
1.3 Epidemiologia clinica e storia naturale	532	(>10% dell'area ventricolare sinistra)	556
1.3.1 Incidenza	534	3.7.6 Ultimo vaso pervio ma con stenosi >50%	556
1.3.2 Prevalenza	534	3.8 In quali pazienti la rivascolarizzazione può migliorare	
1.3.3 Prognosi e variabili correlate	534	la sintomatologia?	556
1.4 La diagnostica strumentale	534	3.9 Angioplastica coronarica versus bypass aortocoronarico	556
1.4.1 Diagnostica di laboratorio	534	3.9.1 Gli studi	556
1.5 La diagnostica strumentale ai fini della stratificazione		3.9.2 I registri	557
prognostica	535	3.9.3 Le linee guida	557
1.5.1 Pazienti con recente sindrome coronarica acuta	535	4. Particolari popolazioni	558
1.5.2 Pazienti senza recente sindrome coronarica		4.1 Pazienti anziani	558
acuta o evento indice coronarico	536	4.2 Donne	558
1.5.2.1 Stratificazione del rischio mediante		4.3 Diabetici	559
valutazione clinica	536	4.4 Pazienti con insufficienza renale cronica	559
1.5.2.2 Stratificazione del rischio mediante		4.5 Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva.	560
valutazione della funzione ventricolare	536	5. Riassunto	560
1.5.2.3 Stratificazione del rischio mediante test		6. Appendice	560
provocativi	536	7. Bibliografia	560
1.5.2.4 Stratificazione del rischio mediante			
valutazione dell'anatomia coronarica	537		
1.6 Il follow-up e il timing dei controlli	537		
2. Stili di vita e terapia farmacologica	538	ABBREVIAZIONI E ACRONIMI	
2.1 Fumo	538	ACC	American College of Cardiology
2.2 Alimentazione	539	ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
2.3 Esercizio fisico	539	ACTION	A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system
2.4 Diabete	540	AHA	American Heart Association
2.4.1 Obiettivi terapeutici nel paziente diabetico		ANMCO	Associazione Italiana Medici Cardiologi Ospedalieri
affetto da cardiopatia ischemica cronica	540	APSYS	Angina Prognosis Study in Stockholm
2.5 Iperensione arteriosa	540	ASA	acido acetilsalicilico
2.6 Dislipidemia	542	ASSOCIATE	evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a beTa-blocker
2.7 Terapia antitrombotica	543	BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2
2.7.1 Terapia antiaggregante	543	Diabetes	
2.8 Terapia anti-ischemica	545	BEAUTIFUL	Morbidity-Mortality Evaluation of the I ₁ Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction
2.8.1 Betabloccanti	545	BEST	Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease
2.8.2 Calcioantagonisti	545	BPAC	bypass aortocoronarico
2.8.3 Nitrati	546	BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
2.8.4 Ivabradina	546	CAMELOT	Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis
2.8.5 Ranolazina	546	CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
2.9 Aderenza alla terapia	548	CARISA	Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina
2.9.1 Inerzia prescrittiva e aderenza terapeutica	548	CASIS	Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study
2.9.2 Dimensioni del fenomeno	549	CASS	Coronary Artery Surgery Study
2.9.3 Valutazione clinica	549	CCS	Canadian Cardiovascular Society
2.9.4 Interventi per migliorare l'aderenza	549	CIC	cardiopatia ischemica cronica
3. Rivascolarizzazione miocardica	550	C-HDL	colesterolo HDL
3.1 Indicazioni alla coronarografia e all'angioplastica		C-LDL	colesterolo LDL
coronarica	550	C-nonHDL	colesterolo non HDL
3.1.1 La diagnosi di angina è una diagnosi "clinica"	550	COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
3.1.2 La distinzione tra angina stabile e instabile		DAPT	duplice terapia antiaggregante piastriatica
non è sempre ben definita nel mondo reale	550	ECG	elettrocardiogramma
3.1.3 La valutazione dell'anatomia coronarica riveste		EES	stent medicato a rilascio di everolimus
un ruolo determinante nella stratificazione	550	eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
3.1.4 La probabilità pre-test invocata dalle linee guida		EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and nutrition
europee prima di procedere a coronarografia,		ESC	Società Europea di Cardiologia
presenta dei limiti evidenti	550	EUROPA	EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
3.1.5 Ogni valutazione coronarografica, oggi, non deve		e.v.	per via endovenosa
più essere considerata meramente anatomica,		FAME	Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation
ma anche funzionale grazie all'utilizzo della		FE	frazione di eiezione
valutazione della riserva frazionale di flusso	551	FFR	riserva frazionale di flusso
3.1.6 Attualmente i rischi procedurali legati a coronarografia		FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease
e angioplastica coronarica sono estremamente bassi	551	GICR-IACPR	Gruppo Italiano di Cardiologia Preventiva e Riabilitativa
3.1.7 Lo studio COURAGE non riflette il mondo reale		GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
ed ha arruolato pazienti ad albero coronarico noto	551	GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
3.1.8 L'obiettivo principale dell'angioplastica coronarica		GUSTO	Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries
nell'angina stabile potrebbe essere (anche solo)		HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
quello di alleviare la sintomatologia anginosa,		HbA _{1c}	emoglobina glicata
migliorando la qualità di vita, pur avendo un effetto		HR	hazard ratio
neutro sulla sopravvivenza	551		
3.2 Bypass aortocoronarico	552		
3.2.1 Beneficio atteso dalla rivascolarizzazione mediante			
bypass aortocoronarico	554		
3.2.2 Localizzazione ed estensione delle lesioni coronariche			
554			
3.3 Estensione dell'area ischemica, funzione ventricolare			
sinistra, associazione della coronaropatia a cardiopatie			
valvolari o ad altri difetti strutturali cardiaci	555		
3.4 Il paziente e gli score	555		
3.5 Caratteristiche del Centro di cardiocirurgia e rapporti			
con il cardiocirurgo	555		
3.6 Rivascolarizzazione miocardica versus terapia medica	555		
3.7 In quali pazienti la rivascolarizzazione può migliorare			
la prognosi?	555		
3.7.1 Stenosi >50% del tronco comune della coronaria			
sinistra	555		
3.7.2 Malattia multivasale	556		

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

IC	intervallo di confidenza
IM	infarto miocardico
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
INVEST	INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy
IRC	insufficienza renale cronica
LIFE	Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension
MASS II	Second Medical, Angioplasty, or Surgery Study
MERLIN-TIMI 36	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36
NYHA	New York Heart Association
OEC	Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
PA	pressione arteriosa
PATS	Post-stroke Antihypertensive Treatment Study
PCI	procedura coronarica percutanea
PEACE	Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition
PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention
PREVENT	Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial
ProFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
RITA	Randomised Intervention Treatment of Angina
RIVER-PCI	Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention
SAQ	Seattle Angina Questionnaire
SC	scompenso cardiaco
SCA	sindrome coronarica acuta
SGLT-2	sodium-glucose co-transporter-2
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SHIFT	Systolic Heart failure treatment with the I ₁ inhibitor ivabradine Trial
SICI-GISE	Società Italiana di Cardiologia Interventistica
SIGNIFY	Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I ₁ Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPIRIT III	A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions
SPIRIT IV	Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
STS	Society of Thoracic Surgeons
SYNTAX	Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
TC	tomografia computerizzata
TIA	attacco ischemico transitorio
TIME	Trial of Invasive versus Medical therapy in the Elderly
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRACER	Thrombin Receptor. Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome
TRAP 2P-TIMI 50	Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50
WISE	Women's Ischemia Syndrome Evaluation

1. DEFINIZIONI E INQUADRAMENTO CLINICO

1.1 Definizioni e profili clinici

È difficile definire con precisione cosa intendere per cardiopatia ischemica cronica a causa degli intricati rapporti che intercorrono tra sintomatologia, anatomia coronarica e ischemia

miocardica. Probabilmente il modo migliore per affrontare questo problema è ragionare per insiemi (Figura 1).

Se immaginiamo una popolazione generale qualsiasi, una parte non indifferente sarà affetta da una coronaropatia, che però può essere in parte misconosciuta, come documentato da tempo dalle autopsie condotte sui soldati americani in Vietnam. È noto però che lo screening di routine dei pazienti asintomatici non è consigliato, per cui va ribadito il concetto che nella popolazione generale è essenziale una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare allo scopo di porre in atto le adeguate misure preventive¹.

All'interno di questo sottoinsieme possiamo invece classificare con facilità i pazienti che hanno subito precedenti eventi cardiovascolari, di cui però una parte non irrilevante, fino al 30% in alcune casistiche², ha coronarie normali o quasi (collocandosi quindi al di fuori dell'insieme coronaropatia) e, infine, i pazienti già sottoposti in passato a interventi di rivascularizzazione coronarica percutanea (PCI) o chirurgica tramite bypass aortocoronarico (BPAC). Appartengono a questo sottoinsieme anche i pazienti in cui, pur in assenza di pregresso infarto miocardico (IM), avviene il riscontro di una necrosi all'elettrocardiogramma (ECG) o di acinesie localizzate all'ecocardiogramma. Per tutti questi pazienti non vi possono essere dubbi nosografici e l'unica incertezza riguarda il tempo che deve intercorrere tra l'evento e la condizione di cronicità. La definizione di stabilità dopo un IM, che era dopo 3 mesi nel CASS (Coronary Artery Surgery Study)³ e 6 mesi negli studi degli anni '90, è attualmente considerata dopo 1 anno come nell'EuroHeart Survey⁴. Questo intervallo temporale è applicabile a tutti i pazienti che hanno subito eventi ischemici acuti, a prescindere se sia stato eseguito o meno un intervento di rivascularizzazione, ma non nei pazienti sottoposti a PCI o BPAC se al momento erano invece stabili. Tutti questi pazienti, sia clinicamente asintomatici o senza evidenza di ischemia ai test provocativi, sia con sintomi e/o ischemia (a condizione che non abbiano le caratteristiche proprie delle forme instabili), possono essere definiti come affetti da cardiopatia ischemica cronica.

Molto più complesso è prendere in considerazione altri sottoinsiemi, cioè quelli dei pazienti non appartenenti ai

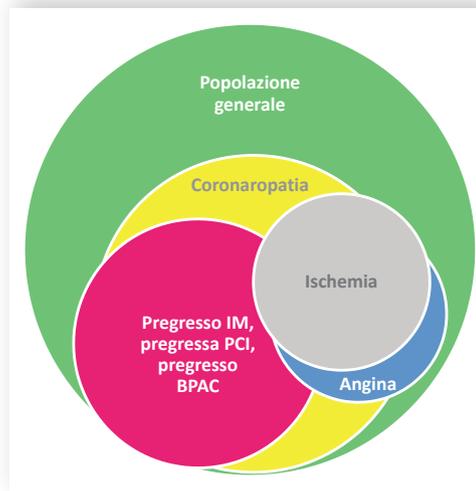


Figura 1. Le complesse interrelazioni tra le diverse componenti della cardiopatia ischemica cronica. BPAC, bypass aortocoronarico; IM, infarto miocardico; PCI, angioplastica coronarica.

gruppi precedenti, con sintomatologia anginosa, evidenza di ischemia basale o dopo test provocativo o riscontro di stenosi coronariche alla coronarografia o all'angio-tomografia computerizzata (TC) coronarica. La mancata evidenza di una coincidenza assoluta tra tali sottoinsiemi, e cioè tra anatomia coronarica, angina pectoris e slatentizzazione di ischemia, contribuisce a confondere la percezione che il cardiologo ha del problema. Le linee guida, inoltre, non sono particolarmente chiarificatrici su questo punto. Le ultime linee guida europee⁵, infatti, riguardano in realtà la coronaropatia stabile, nota ma anche sospetta, caratterizzando diversi gruppi di pazienti: quelli sintomatici per angina o equivalenti, quelli asintomatici ma con una coronaropatia nota, ostruttiva o non ostruttiva, e quelli che riportano per la prima volta sintomi già presenti da mesi.

1.2 Inquadramento clinico

L'angina pectoris è una delle principali manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica cronica. La diagnosi di angina, che è un sintomo, è prettamente clinica e si basa su quanto riferito dal paziente. Vanno indagate numerose caratteristiche del dolore toracico, come qualità, durata, localizzazione, fattori precipitanti e scatenanti. Vi sono diversi possibili quadri clinici dell'angina:

- da sforzo (dovuta a ostruzioni delle arterie coronarie non sufficienti a indurre a riposo ischemia miocardica ma che la provocano in caso di aumento della domanda);
- variante (alterazione transitoria dell'apporto ematico per vasospasmo coronarico o aggregazione piastrinica in presenza o meno di placche aterosclerotiche. Evidenziandosi a riposo, andrebbe inquadrata nelle forme instabili, ma la sua prognosi a lungo termine è buona. Tra queste forme va compresa anche quella di Prinzmetal, rara, dovuta a un vasospasmo di una grande arteria coronaria determinante ischemia transmurale con soprasslivellamento del tratto ST a riposo o con l'esercizio);
- sindrome X (tipica angina da sforzo con positività ai test provocativi ma con coronarie anatomicamente indenni, dovuta a ridotta capacità di vasodilatazione del microcircolo, con prognosi a lungo termine buona).

La definizione di angina stabile è una definizione in negativo (vale a dire senza le caratteristiche dell'angina instabile, cioè insorgenza a riposo, comparsa da meno di 1-2 mesi o andamento in crescendo). Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla coronaropatia stabile⁵ riconoscono diverse presentazioni cliniche associate a differenti meccanismi ischemizzanti, che agiscono isolatamente o in combinazione, che possono includere, oltre a una stenosi correlata a una placca aterosclerotica nelle coronarie epicardiche, anche uno spasmo focale o diffuso di coronarie normali o con placche aterosclerotiche e disfunzione ventricolare sinistra causata da precedente necrosi o ibernazione miocardica (cardiomiopatia ischemica). Vi sono ancora altri meccanismi che possono alterare i determinanti del bilancio di apporto/ricieste di ossigeno causando ischemia a livello miocardico, come le valvulopatie aortiche, la cardiomiopatia ipertrofica e dilatativa, l'ipertensione non controllata. Vanno considerate, infine, anche alcune comorbilità che possono causare un'angina di tipo funzionale, come da una parte ipertiroidismo, ipertermia e uso di cocaina (che aumentano la richiesta miocardica di ossigeno) e, dall'altra, anemia, ipossiemia da pneumopatie, microembolie e iperviscosità ematica (che riducono l'apporto ematico di ossigeno).

In conclusione, l'aterosclerosi coronarica, di per sé, non è causa sufficiente né necessaria di ischemia, ma solo uno dei componenti di un processo fisiopatologico complesso, comprendente il microcircolo e gli stessi miociti². Dal dogma dell'equivalenza coronaropatia/cardiopatia ischemica siamo passati a una rivoluzione copernicana che pone al centro l'ischemia miocardica². Alla luce di tutte le suddette considerazioni si deve, comunque, tenere presente una definizione operativa della cardiopatia ischemica cronica, che è riportata in Tabella 1.

Tabella 1. Definizione operativa di cardiopatia ischemica cronica.

- Pazienti sintomatici con angina pectoris (o suoi equivalenti) stabile.
- Pazienti asintomatici, ma con evidenza clinico-strumentale di pregresso infarto miocardico o sindrome coronarica acuta (da oltre 1 anno).
- Pazienti asintomatici ma portatori di patologia ostruttiva coronarica accertata (es. pazienti già sottoposti a procedura coronarica percutanea o intervento di bypass aortocoronarico o con riscontro coronarografico di stenosi significative o con evidenza di ischemia ai test provocativi).

1.3 Epidemiologia clinica e storia naturale

La cardiopatia ischemica è causa della gran parte della mortalità e morbosità per malattie cardiovascolari nel sesso maschile ma anche nelle donne, in cui è responsabile del 27% delle morti in confronto al 22% dei decessi da neoplasie⁶. Sebbene il tasso di sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia ischemica stia rapidamente migliorando, questa malattia è stata responsabile di circa 380 000 morti negli Stati Uniti nel 2010, con un tasso di mortalità aggiustato per età di 113 per 100 000 abitanti⁷.

Fatta questa premessa, una descrizione epidemiologica in termini di incidenza e prevalenza della cardiopatia ischemica cronica è resa difficile per diversi ordini di motivi. In primo luogo è ben noto che i dati ricavati dai numerosi trial randomizzati controllati disponibili, che per definizione includono pazienti altamente selezionati, non sono applicabili all'universo dei pazienti nel mondo reale. Dal punto di vista metodologico, i dati epidemiologici sulla cardiopatia ischemica acuta provengono quindi da due altre fonti di informazioni: i dati amministrativi da un lato (in Italia le schede di dimissione ospedaliera prevedono dei codici di identificazione delle varie patologie e delle procedure praticate), gli studi e i registri su coorti di popolazione dall'altro. In secondo luogo, a causa dell'aspetto multifforme dell'angina pectoris stabile e poiché essa non è un evento "hard" ma una definizione anamnesticamente soggettiva, prevalenza e incidenza di questa patologia sono difficili da determinare e variano a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. Inoltre l'angina stabile, per definizione, è raramente osservata in ambito ospedaliero (ad eccezione, in linea di massima, dei ricoveri per coronarografia programmata). Essa è quindi molto più frequentemente osservata in ambito ambulatoriale.

Ai fini epidemiologici la diagnosi di angina stabile è essenzialmente basata su un sintomo e pertanto è affidata al giudizio clinico, che può essere integrato dall'uso di questionari appositi, utilizzati in alcuni registri di popolazione, in particolare il *Rose Angina Questionnaire*, che ha una specificità dell'80-95%, ma una sensibilità variabile dal 20% all'80% quando comparato con i reperti ECG e i risultati della coronarografia⁸. Esso valuta

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

diverse caratteristiche dei sintomi (localizzazione durata, soglia scatenante). Si possono definire i sintomi come anginosi o meno e dare un giudizio di gravità, lieve (grado 1) o severo (grado 2).

Esistono diversi altri questionari o scale di valutazione che sono utili non tanto per porre diagnosi di angina ma per poter quantificare la sua gravità e la sua incidenza sullo stato funzionale e la qualità di vita dei pazienti. Tra questi ricordiamo:

- la classificazione dell'angina della *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), ampiamente usata, che va, analogamente alla classificazione *New York Heart Association* (NYHA) utilizzata per lo scompenso cardiaco (SC), da una classe 1 (angina solo con attività intense prolungate senza compromissione dell'attività ordinaria) alla classe 4 (angina a riposo e incapacità di svolgere qualunque attività fisica). Le prime tre classi CCS sono inversamente correlate

a un altro indice di stato funzionale, il *Duke Activity Status Index* (DASI)⁹;

- il *multidimensional Seattle Angina Questionnaire* (SAQ), che valuta l'angina come limitazione fisica, stabilità, frequenza, percezione di malattia e grado di soddisfazione sul trattamento;
- l'*HeartQoL*, un questionario comprendente 10 sottoscale fisiche e 4 emozionali, con un punteggio da 0 a 3 e uno score globale per valutare la qualità di vita dei pazienti anginosi¹⁰;
- il *Cardiotest ANMCO*, che è stato recentemente elaborato con il patrocinio dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) con lo scopo di consentire un primo screening di pazienti che afferiscono in ambulatorio per indirizzare il medico, in modo molto immediato, a considerare differenti percorsi decisionali sia per le strategie diagnostiche che per i trattamenti farmacologici¹¹ (Tabella 2).

Tabella 2. Il Cardiotest ANMCO.

Cardiotest ANMCO		Punteggio	
1.	<p>Nel corso delle sue abituali attività, le è capitato di avere negli ultimi 3 mesi una sensazione di oppressione al torace, dolore al petto o affanno:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ quando si vestiva o faceva il bagno ▪ mentre camminava o faceva piccole attività domestiche ▪ solo se saliva le scale, o portava pesi, o camminava a passo veloce 	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 3
		NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 2
		NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 1
2.	<p>Nell'ultimo mese le sensazioni di oppressione al torace, dolore al petto o affanno:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sono state più frequenti che in passato ▪ i disturbi si sono presentati più volte nelle ultime due settimane 	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 2
		NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 3
3.	<p>Ha dovuto assumere le medicine sotto la lingua (Carvasin, Trinitrina, Natispray) a causa di questi disturbi?</p>	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 2
4.	<p>Ha avuto necessità di assumere queste medicine nelle ultime due settimane?</p>	NO <input type="checkbox"/> 0	SI <input type="checkbox"/> 3
TOTALE PUNTEGGIO		-----	
<p>N.B. Un punteggio complessivo ≥3 indica che la sintomatologia non è controllata in modo ottimale e quindi necessita una rivalutazione cardiologica.</p>			

1.3.1 Incidenza

Ogni anno negli Stati Uniti circa 1.5 milioni di pazienti hanno un IM acuto⁷. In Italia invece l'incidenza annuale di ricoveri per IM è stimata in circa 100 000 casi. Gli interventi di BPAC isolato effettuati nelle cardiocirurgie italiane tra il 1° gennaio 2002 e il 30 settembre 2004 sono stati 35 079¹², ma sono in riduzione nel tempo, mentre si osserva un progressivo incremento delle procedure di PCI (in Italia nel 2014 sono state eseguite 141 830 PCI, di cui 32 557 primarie). Ovviamente, però, in termini di incidenza dobbiamo rifarci solamente alla comparsa di nuovi casi di angina in un periodo temporale determinato, di solito 1 anno.

I dati disponibili suggeriscono un'incidenza annuale di angina pectoris dell'1% nelle popolazioni maschili occidentali di età 45-65 anni, con un'incidenza leggermente maggiore nelle donne^{6,13}. Come le altre patologie cardiovascolari, l'incidenza di angina stabile cresce progressivamente con l'età passando da 4/7 a 45-54 anni a 42/45 a 85-89 anni¹³. L'incidenza di angina negli uomini ha però un picco intorno ai 55-65 anni, con un fisiologico decremento nei grandi anziani dovuto ai decessi intercorsi¹⁴.

1.3.2 Prevalenza

Per quanto riguarda la prevalenza, si stima che nei paesi occidentali sia di 30 000-40 000 casi per milione di abitanti e che vi siano 30 pazienti con angina per ogni paziente ricoverato per IM acuto¹⁵. In Italia possiamo disporre dei dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) e, più recentemente, dell'OEC/Health Examination Survey (HES), condotti dall'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione di ANMCO, che sono parte integrante del Progetto CUORE, Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari (<http://www.cuore.iss.it/>). In queste survey, condotte su campioni di età compresa tra 35 e 75 anni, sono stati considerati casi di angina pectoris coloro che risultavano positivi al questionario di Rose, mentre la presenza di pregressi IM o interventi di rivascolarizzazione è stata derivata anamnesticamente¹⁶. Secondo questi dati in Italia sono affetti da angina stabile 30 000 pazienti ogni milione di abitanti e la prevalenza è maggiore nel sesso femminile. La prevalenza dell'angina stabile è in incremento, passando dall'1.9% negli uomini e dal 3.7% nelle donne nella survey 1998-2002 a rispettivamente 2.6% e 4.2% nel 2008-2012¹⁶.

Considerando l'aumento della popolazione anziana, si stima che in Italia siano comunque presenti circa 5 milioni di pazienti coronaropatici, di cui 1.5 milioni con angina stabile. Quindi, nonostante i progressi compiuti nel campo della terapia medica e interventistica, la cardiopatia ischemica cronica continua a rappresentare un problema concreto e rilevante nella realtà italiana.

Dal punto di vista dei costi sociali, infine, i costi diretti e indiretti per il trattamento della cardiopatia ischemica cronica sono stimati in oltre 150 miliardi negli Stati Uniti⁷. Tra i pazienti stabili con pregressa sindrome coronarica acuta (SCA) si è osservata una relazione diretta tra frequenza di episodi anginosi e costi sanitari complessivi per ospedalizzazioni cardiovascolari; in particolare i pazienti con angina hanno un aumento di 2 volte nell'utilizzazione di risorse economiche¹⁷.

1.3.3 Prognosi e variabili correlate

I pazienti reduci da una SCA o un IM rimangono a rischio di eventi. In una sottoanalisi del registro GRACE (Global Regi-

stry of Acute Coronary Events) la mortalità totale a 5 anni dopo una SCA è stata del 19.8%, quella cardiovascolare del 13%, mentre l'incidenza di nuovi IM, ictus e interventi di rivascolarizzazione è stata rispettivamente del 9.3%, 7.7% e 17%¹⁸. Per quanto riguarda l'angina stabile, si stima dai trial una mortalità annuale dell'1.2-2.4%⁵, simile a quella dei soggetti ad alto rischio in prevenzione secondaria, e un tasso di eventi coronarici tra lo 0.6% e il 2.7%^{19,20}. I dati del mondo reale^{4,13} sono lievemente più pessimistici. Nel lungo periodo, secondo il Primary Prevention Study, la sopravvivenza dei pazienti con pregresso IM, angina stabile e non coronaropatici è stata rispettivamente del 34%, 53% e 72%²¹. La prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica varia comunque considerevolmente in base alle caratteristiche anatomiche, cliniche e funzionali basali e degli interventi terapeutici ricevuti.

1.4 La diagnostica strumentale

1.4.1 Diagnostica di laboratorio

La diagnostica di laboratorio è utile per determinare una possibile causa di ischemia o angina e valutare il livello di rischio cardiovascolare e le condizioni associate, oltre a concorrere alla stratificazione prognostica.

Il livello di *emoglobina* e di *globuli bianchi*, contenuti in una determinazione dell'esame emocromocitometrico completo, permette di confermare o escludere l'anemia come causa dell'ischemia o dell'angina e/o dell'eventuale riduzione della soglia ischemica. Ambedue i parametri hanno valore prognostico^{22,23}.

La *creatininemia* e la *velocità di filtrazione glomerulare stimata* (eGFR) mediante la formula di Cockcroft-Gault o del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) hanno un valore prognostico confermato in numerosi studi ed impattano sia sulla mortalità che sul rischio di recidive ischemiche. È interessante notare che il rischio di eventi cardiovascolari è particolarmente aumentato nei pazienti con insufficienza renale e anemia secondaria piuttosto che in quelli senza anemia²⁴.

La *glicemia* e l'*emoglobina glicata* (HbA_{1c}) vanno determinati in tutti i pazienti ai fini di uno screening per il diabete mellito di tipo 2, condizione che riveste grande importanza prognostica. In caso di incertezza può essere eseguita anche una curva da carico di glucosio. La loro rilevazione ha importanza diagnostica e prognostica^{25,26}.

Il profilo lipidico, completo di *colesterolemia totale*, *livelli di HDL e LDL* e *trigliceridemia*, è essenziale ai fini della valutazione del rischio cardiovascolare, dell'indicazione al trattamento antidislipidemico e della valutazione dei risultati ottenuti in trattamento. Il livello dei lipidi, e in particolare quello delle LDL, ha un importante valore prognostico²⁷. È ragionevole prevedere le determinazioni necessarie al raggiungimento del target della terapia e, successivamente, almeno una determinazione annuale. Questa raccomandazione elementare appare essere largamente disattesa anche in prevenzione secondaria^{28,29}.

Un marker di necrosi miocardica (*troponina preferibilmente ad alta sensibilità*) deve essere valutato in caso di instabilizzazione del quadro clinico con ingravescenza dell'angina o in presenza di episodi anginosi ravvicinati.

Una determinazione del livello di increzione degli ormoni tiroidei *FT3*, *FT4* e *TSH* può essere utile nei casi in cui i sintomi sembrano essere evocati da un incremento della frequenza cardiaca e quindi del lavoro cardiaco.

1.5 La diagnostica strumentale ai fini della stratificazione prognostica

1.5.1 Pazienti con recente sindrome coronarica acuta

La stratificazione prognostica dei pazienti con angina stabile deve tenere conto della presenza o meno di un episodio acuto recente. In particolare, i pazienti dimessi dopo una SCA dovrebbero essere indirizzati a percorsi assistenziali tarati sul livello di rischio individuale. Poiché la probabilità di eventi diminuisce con il tempo, è indicata una valutazione precoce del rischio. Per raggiungere questo obiettivo è però necessario stabilire una chiara gerarchia tra le variabili con documentato valore prognostico dopo una SCA. I fattori di rischio tradizionali conservano un indubbio valore prognostico ma la loro capacità predittiva a lungo termine è inferiore rispetto ai parametri in rapporto con il danno subito dal ventricolo sinistro durante l'episodio acuto o con il rischio di nuovi eventi coronarici³⁰. In un recente documento nazionale, i punti cardine della stratificazione prognostica dopo una SCA sono stati perciò identificati in primo luogo nella disfunzione ventricolare sinistra, nello SC e nei suoi predittori e, in secondo luogo, nella valutazione accurata del rischio di recidive ischemiche, altrimenti detto rischio trombotico³¹.

Per il primo aspetto, i pazienti con frazione di eiezione (FE) ridotta (<40%) e quelli con FE tra 40% e 45% ma con associato un predittore di rimodellamento (uno tra insufficienza mitralica > lieve, riempimento diastolico restrittivo, alto score di asinergia e ventricolo non dilatato) rappresentano un sottogruppo a rischio elevato. Lo sfavorevole rimodellamento ventricolare, infatti, a sua volta correla con una prognosi sfavorevole. È importante dunque considerare la possibilità di rimodellamento ventricolare dopo SCA anche nel paziente efficacemente trattato con PCI in epoca attuale e quindi a non ridurre l'intervento farmacologico aggressivo mirato e a garantire nel follow-up una valutazione ecocardiografica seriata.

Per quanto riguarda lo SC è ben nota l'importanza prognostica dello SC che si sviluppa durante l'ospedalizzazione per IM, sia in forma conclamata e persistente sia in forma transitoria^{32,33}. È dunque importante arrivare alla diagnosi di SC con un'attenta valutazione nella fase intraospedaliera di tutti gli elementi che possano portare a formularla. Il problema della sottostima della diagnosi di SC dopo una SCA è reale se si pensa che nel BLITZ-4 si è fatto uso di diuretici durante il ricovero nel 30% dei pazienti mentre la diagnosi di SC è stata formulata nel 10% dei pazienti²⁹. Anche lo SC che si sviluppa dopo una SCA si associa ad una prognosi sfavorevole: in un'ampia coorte di pazienti anziani ospedalizzati per IM acuto tra il 1994 e il 2000, a 5 anni il 71% aveva sviluppato SC, e la nuova insorgenza di SC aumentava notevolmente il rischio di mortalità (64.8 vs 30.2% nei pazienti senza SC, $p < 0.001$)³⁴.

In una popolazione più giovane l'incidenza di SC ad 1 anno dalla dimissione era più contenuta (12.2%), ma lo sviluppo di SC si associava ad un aumento di mortalità entro 1 anno di 4 volte maggiore rispetto ai pazienti che non avevano sviluppato SC. Per formulare correttamente la diagnosi di SC durante SCA o per identificare i pazienti che sono a rischio di SC nel breve tempo dopo SCA, si devono utilizzare tutti gli indicatori a disposizione: alta classe Killip, FE ecocardiografica, predittori di rimodellamento, uso di diuretici dell'ansa per dispnea o stasi polmonare di origine non secondaria ed infine variazione dei livelli di peptide natriuretico cerebrale. Questi parametri inseriti nella lettera di dimissione contribuiscono a

stratificare meglio il paziente e alla pianificazione del percorso assistenziale successivo.

Per quanto riguarda il rischio trombotico, semplici elementi quali la presentazione clinica iniziale, il quadro ECG ed i biomarcatori sono fortemente predittivi di eventi ischemici ricorrenti a breve e medio termine nelle SCA. Inoltre, caratteristiche cliniche quali l'età avanzata, le comorbilità tra cui diabete mellito, insufficienza renale, pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), arteriopatia periferica o carotidea, pregresso IM o storia di angina, sono associate ad un aumentato rischio di eventi ischemici ricorrenti³⁵⁻³⁷. Gli score predittivi del rischio trombotico a breve-medio termine, quali ad esempio il GRACE e il TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)^{38,39}, sono di ausilio in tutto lo spettro delle SCA, ma in particolar modo nei pazienti in cui non è nota l'anatomia coronarica. Per i pazienti sottoposti a coronarografia esistono, in aggiunta alle suddette variabili, alcuni parametri angiografici semplici, come ad esempio il numero dei vasi coronarici interessati da stenosi significative o la presenza di rivascolarizzazione incompleta, che sono associati ad un aumentato rischio di recidive ischemiche. Esistono poi score di rischio più complessi basati principalmente su parametri angiografici, tra cui ad esempio il SYNTAX score⁴⁰ basato su 9 criteri anatomici, inclusi il numero, la localizzazione e la complessità delle lesioni coronariche, o meglio su parametri angiografici integrati con quelli clinici (Clinical SYNTAX score e SYNTAX score II, ACUITY-PCI risk score)^{5,41}. Come per la stratificazione del rischio di SC dopo SCA, per identificare i pazienti ad elevato rischio di recidive ischemiche, variabili quali il diabete mellito, l'insufficienza renale, l'arteriopatia periferica, una storia di angina o di pregresso IM, la presenza di malattia multivasale, specie se sottoposta a rivascolarizzazione incompleta, o la mancata rivascolarizzazione/riperfusion devono essere registrate in lettera di dimissione e tenute poi in considerazione per poter avviare i pazienti verso un percorso di prevenzione secondaria diversificato anche in termini di follow-up clinico e strumentale.

In Tabella 3 sono riportate le variabili da considerare per la corretta stratificazione del paziente con recente SCA.

Tabella 3. Variabili da considerare per la stratificazione del paziente con recente sindrome coronarica acuta.

Predittori di mortalità
Classe Killip alta
Frazione di eiezione <40%
Frazione di eiezione ≥40%-<45% con:
a) pattern di riempimento diastolico restrittivo
b) insufficienza mitralica
c) WMSI elevato e ventricolo non dilatato
Importante variazione del BNP
Uso di diuretici dell'ansa
Predittori di recidive ischemiche
Arteriopatia periferica o pregresso ictus/TIA
Storia di angina o pregresso infarto miocardico
Diabete mellito
Malattia coronarica multivasale
Rivascolarizzazione incompleta
Pazienti non rivascolarizzati

BNP, peptide natriuretico cerebrale; TIA, attacco ischemico transitorio; WMSI, indice di cinesi parietale.

1.5.2 Pazienti senza recente sindrome coronarica acuta o evento indice coronarico

La valutazione clinica, la quantificazione della funzione ventricolare, la risposta ai test provocativi e il grado di severità della coronaropatia rappresentano i quattro elementi chiave per stratificare il rischio cardiovascolare⁴². Il processo di stratificazione del rischio deve avere una struttura piramidale in base alla quale i pazienti vengono in prima istanza sottoposti a valutazione clinica, seguita nella maggior parte dei casi da una valutazione non invasiva della funzione ventricolare ed eventualmente dell'ischemia, fino a giungere all'esecuzione della coronarografia in gruppi selezionati.

1.5.2.1 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO MEDIANTE VALUTAZIONE CLINICA

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono in grado di fornire informazioni prognostiche estremamente importanti. È stato dimostrato che il diabete, l'ipertensione, il fumo ed elevati livelli di colesterolo (non controllato o elevato malgrado la terapia) sono fattori predittivi di outcome sfavorevole in pazienti con angina stabile⁴³. Altri fattori importanti da prendere in considerazione sono l'età avanzata, la disfunzione renale, l'arteriopatia periferica o carotidea, un pregresso IM, sintomi e segni di SC e tipologia (recente insorgenza o progressiva) e severità dell'angina espressa dalla classe CCS e dalla frequenza degli episodi.

In questa fase di stratificazione del rischio è opportuno eseguire un ECG: la presenza di alterazioni ECG a riposo, quali evidenza di pregresso IM, blocco di branca sinistro, emiblocco anteriore sinistro, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado o fibrillazione atriale, identifica infatti pazienti a più elevato rischio di eventi cardiovascolari rispetto a quelli con normale tracciato ECG.

1.5.2.2 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO MEDIANTE VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE VENTRICOLARE

La funzione ventricolare sinistra rappresenta il maggiore fattore predittivo di sopravvivenza a lungo termine in quanto, in pazienti con angina stabile, la mortalità aumenta con il decrescere della FE ventricolare sinistra. I dati di follow-up a lungo termine dello studio CASS⁴⁴ hanno dimostrato che la sopravvivenza a 12 anni in pazienti con FE >50%, tra 35-49% e <35% era, rispettivamente, del 73%, 54% e 21% (p<0.0001). Quindi, un paziente con una FE <50% è già ad alto rischio di morte cardiovascolare (mortalità annua >3%), anche senza tener conto di ulteriori fattori di rischio, quali il grado di ischemia. Dall'altro lato, la prognosi dei pazienti con ECG normale e basso rischio è ottima e la valutazione della funzione ventricolare consente di ottenere informazioni prognostiche supplementari relative all'anatomia coronarica.

È altrettanto ampiamente accettato il ruolo prognostico della disfunzione diastolica, valutabile in modo non invasivo con l'ecocardiografia, in grado di identificare sia in fase precoce che tardiva dopo IM i pazienti con prognosi peggiore⁴⁵.

Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti ipertesi e diabetici, nei quali l'ecocardiografia consente di identificare contemporaneamente la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione ventricolare sia sistolica sia diastolica, di frequente riscontro in questa popolazione. Sebbene la probabilità di normale funzione sistolica sia elevata in pazienti con ECG normale e senza storia di IM, la disfunzio-

ne ventricolare asintomatica non è di raro riscontro⁴⁶ per cui un esame ecocardiografico a riposo viene consigliato a tutti i pazienti con sospetta angina stabile. Una stratificazione clinica appropriata, associata alle informazioni desumibili da un ECG ed un ecocardiogramma ed espressa da uno score, era estremamente efficace nell'EuroHeart Survey e consentiva di discriminare pazienti con un rischio di morte che andava dallo 0.6% al 43.7% ad 1 anno (Tabella 4)⁴.

1.5.2.3 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO MEDIANTE TEST PROVOCATIVI

Le informazioni prognostiche derivabili da un test provocativo, sia esso di tipo ergometrico o farmacologico, eventualmente associato ad una metodica di imaging, riguardano non solo la dimostrazione di ischemia, ma anche la valutazione della soglia ischemica, l'estensione e il grado di severità dell'ischemia (nel caso del test ergometrico) e la capacità funzionale (nel caso del test ergometrico). I test provocativi da soli non sono tuttavia in grado di stimare il rischio di eventi futuri, ma devono essere integrati alla valutazione clinica ed i relativi risultati non devono essere considerati separatamente. In particolare, pazienti sintomatici con sospetta o documentata coronaropatia dovrebbero eseguire un test provocativo per la stratificazione prognostica e i risultati dovrebbero costituire la base delle decisioni terapeutiche se candidati alla rivascolarizzazione.

Elettrocardiogramma da sforzo. L'utilità dell'ECG da sforzo nella stratificazione del rischio in pazienti sintomatici con coronaropatia documentata o sospetta è stata ampiamente dimostrata. Ad esempio, la prognosi dei pazienti con normale ECG da sforzo e rischio clinico basso per coronaropatia severa è eccellente⁴⁷. Poiché questa metodica rappresenta un'opzione a basso costo, dovrebbe essere usata, quando possibile, per una stratificazione prognostica strumentale iniziale, analogamente all'ecocardiografia. I parametri ergometrici con maggior valo-

Tabella 4. Lo score prognostico dell'Euro Heart Survey⁴.

Fattore di rischio	Contributo dello score	Score individuale
Comorbidità	0	
No	86	
Sì		
Diabete	0	
No	57	
Sì		
Angina score	0	
Classe I	54	
Classe II	91	
Classe III		
Durata dei sintomi	0	
≥6 mesi	80	
<6 mesi		
Disfunzione ventricolare	0	
No	114	
Sì		
Sottoslivellamento ST o inversione onda T all'ECG a riposo	0	
No	34	
Sì		
		Totale =

re prognostico sono rappresentati dalla capacità di esercizio, dalla risposta pressoria e dal rilievo di ischemia (clinica ed ECG) inducibile con lo sforzo. Un indice prognostico rilevante (e spesso trascurato) è rappresentato dalla capacità lavorativa, che è determinata non solo dal grado di disfunzione ventricolare a riposo e dall'entità dell'eventuale disfunzione ventricolare sinistra provocata dallo sforzo, ma anche dall'età, dalle condizioni fisiche generali e dalle comorbidità. La capacità lavorativa si può misurare in base alla massima durata dell'esercizio, al massimo livello di MET raggiunto, al massimo carico di lavoro espresso in watt, alla massima frequenza cardiaca e al doppio prodotto (frequenza cardiaca x pressione arteriosa [PA]). A conferma del suo ruolo prognostico, in pazienti con coronaropatia nota e funzione ventricolare normale o leggermente ridotta, la sopravvivenza a 5 anni è superiore in quelli che presentano una maggiore tolleranza allo sforzo⁴⁸.

Il Duke treadmill score rappresenta lo score maggiormente utilizzato per il test ergometrico al treadmill e attribuisce un punteggio in base alla durata dell'esercizio, all'entità della deviazione del tratto ST e all'eventuale insorgenza di angina durante sforzo per calcolare la probabilità di rischio di un determinato paziente. Nella prima applicazione di questo score ad una popolazione di soggetti con sospetta coronaropatia, i due terzi dei pazienti con valori di score indicativi di basso rischio mostravano una sopravvivenza a 4 anni del 99% (mortalità media a 1 anno pari allo 0.25%), mentre il 4% di quelli con valori di score indicativi di alto rischio presentava una mortalità a 4 anni del 79% (mortalità media a 1 anno pari al 5%)⁴⁹.

Ecocardiografia da stress. L'ecocardiografia da stress (sia fisico, sempre raccomandato se fattibile per le maggiori informazioni che offre, che farmacologico) risulta efficace nella stratificazione del rischio di eventi cardiovascolari futuri con un ottimo valore predittivo negativo secondo il quale i pazienti con test negativo presentano una incidenza ad 1 anno di eventi "hard" (morte o IM) <0.5%. Al contrario, pazienti con anomalie di cinetica inducibili in ≥ 3 segmenti (su 17) vanno considerati ad alto rischio di eventi (mortalità annuale >3%) e, di conseguenza, candidati alla coronarografia^{50,51}.

Scintigrafia perfusionale da stress. Sulla base dei risultati di diversi studi su ampie popolazioni, un esame scintigrafico normale è altamente predittivo di prognosi favorevole, con una incidenza di morte e IM ad 1 anno <1%, valore simile a quanto riportato per la popolazione generale⁵². Al contrario, estesi difetti di perfusione indotti dal test provocativo, difetti di perfusione in più territori vascolari, una transitoria dilatazione ischemica della cavità ventricolare sinistra durante stress e, in pazienti valutati mediante tallio-201, un'augmentata captazione polmonare dopo stress ergometrico o farmacologico, rappresentano fattori prognostici sfavorevoli. Pazienti con difetti di perfusione reversibili da stress >10% del miocardio totale (≥ 2 su 17 segmenti) rappresentano un gruppo ad alto rischio nel quale andrebbe considerata una coronarografia in tempi brevi⁵³. Il valore prognostico del test da sforzo associato a metodiche di imaging è superiore a quello dei test provocativi farmacologici, in virtù dei dati aggiuntivi che può fornire rispetto alla sola scintigrafia perfusionale circa la sintomatologia, la tolleranza all'esercizio e la risposta emodinamica all'esercizio.

Risonanza magnetica cardiaca da stress. In singoli studi è stata dimostrata un'associazione indipendente tra assenza di ischemia

alla cardio-risonanza dopo dobutamina e assenza di eventi al follow-up (fino a 3 anni)⁵⁴. Dati sovrapponibili sono stati ottenuti anche dopo adenosina⁵⁵. Tuttavia non esistono ancora dati confortanti sulla riproducibilità della metodica e sulla sua capacità di fornire dati affidabili su tutta la quota di miocardio ventricolare come nel caso della scintigrafia miocardica.

1.5.2.4 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO MEDIANTE VALUTAZIONE DELL'ANATOMIA CORONARICA

Angio-tomografia coronarica. Studi prospettici hanno stabilito il valore prognostico indipendente dell'angio-TC coronarica, sia per la presenza e l'entità delle stenosi coronariche che per la presenza di placche aterosclerotiche non ostruttive. Di particolare rilievo è il potere predittivo negativo: i tassi di eventi sono infatti molto bassi in assenza di placche (tasso di mortalità annuale 0.22-0.28%)⁵⁶. In pazienti con placca coronarica ma senza stenosi, il tasso di mortalità è più alto, ma rimane comunque al di sotto dello 0.5%, confermando la prognosi eccellente conferita dall'assenza di stenosi coronariche all'angio-TC. Al contrario, i pazienti con stenosi del tronco comune o malattia trivasale all'angio-TC hanno un hazard ratio (HR) per mortalità da tutte le cause di 10.52, simile a quello degli studi in cui queste condizioni anatomiche sono rilevate dalla coronarografia.

Tuttavia, a causa della potenziale sovrastima di malattia coronarica ostruttiva con angio-TC⁵⁷, le raccomandazioni internazionali suggeriscono di eseguire un test di ischemia aggiuntivo prima di inviare alla coronarografia un paziente ad alto rischio non sicuramente sintomatico sulla base dell'anatomia visualizzata con l'angio-TC. In conclusione, l'utilità clinica reale dell'angio-TC per la stratificazione del rischio di eventi, al di là dell'individuazione di stenosi coronariche significative, rimane attualmente ancora incerta.

1.6 Il follow-up e il timing dei controlli

Le strategie di follow-up nel paziente con angina stabile sono estremamente eterogenee e, purtroppo, spesso inadeguate. I pazienti a basso rischio sono spesso sottoposti a periodiche valutazioni cliniche ed esami non invasivi inutili, mentre paradossalmente i pazienti a più alto rischio hanno meno probabilità di accedere a seriati controlli clinico-strumentali appropriati^{58,59}. In questo senso le ultime linee guida europee non aiutano a far chiarezza in quanto l'argomento non viene affrontato⁵.

Per il primo anno dopo SCA, dove il percorso dovrebbe essere personalizzato e ben definito già nella lettera di dimissione, si rimanda ad un recente documento di consenso intersocietario³¹. Allo stesso modo, per il paziente recentemente trattato con PCI è stato recentemente prodotto un documento multidisciplinare nel quale viene definito un percorso specifico ed individualizzato sulla base delle caratteristiche del paziente⁶⁰. In breve vengono identificate tre strategie diverse con percorsi diversi e livelli decrescenti di intensità di follow-up sulla base di: 1) PCI dopo recente SCA con FE <45% o senza episodio indice di SCA ma con FE <45% o segni/sintomi di SC; 2) PCI dopo SCA senza disfunzione ventricolare sinistra o in pazienti con una delle seguenti caratteristiche: diabete mellito, malattia multivasale o del tronco comune o della discendente anteriore prossimale, rivascolarizzazione incompleta o subottimale; 3) PCI elettiva in pazienti senza comorbidità di rilievo. Per maggiori dettagli e per le tre differenti flow-chart si rimanda al relativo documento⁶⁰.

Nel paziente invece con angina stabile senza evento indice recente il follow-up dovrebbe concentrarsi principalmente sulla

prevenzione secondaria, sullo stato funzionale del paziente e sui sintomi. In questo contesto, l'attore principale è il medico di medicina generale che dovrebbe monitorare l'aderenza alla terapia, la correzione dei fattori di rischio e la comparsa di nuovi sintomi (o il peggioramento degli stessi). Sulla base di novità cliniche o delle caratteristiche del paziente, incluse le comorbidità, il ruolo del cardiologo è quello di stabilire il percorso clinico-strumentale più adeguato. Va detto che in questi pazienti una visita specialistica con ECG, corredata di esami ematochimici di routine, è spesso sufficiente per inquadrare il paziente a basso rischio, per il quale non servono altri esami, o ad alto rischio per il quale vi è indicazione ad esame coronarografico senza altre indagini preliminari, identificando quelli a rischio intermedio nei quali ulteriori valutazioni strumentali sono giustificate e costo-efficaci^{5,61}. Nei pazienti senza recente evento acuto e clinicamente stabili una visita cardiologica con ECG ed esami di routine ematochimici a cadenza annuale sono più che sufficienti, specie in assenza di comorbidità di rilievo, e non da programmare automaticamente. Dopo una PCI elettiva efficace la prima visita è consigliata a 3 mesi circa e in seguito, in assenza di novità cliniche e in soggetti a basso rischio, entro 1 anno; successivamente non va routinariamente programmata ma guidata dalle concomitanti comorbidità e dalle condizioni generali del paziente.

Purtroppo invece, nel paziente con angina stabile gli esami strumentali, soprattutto quelli non invasivi, sono spesso prescritti in maniera inappropriata fino a sostituire quasi completamente la valutazione clinica. Proprio nella logica di limitare le prescrizioni strumentali inappropriate, un recente documento dell'Area Prevenzione dell'ANMCO ha fornito delle chiare indicazioni sul timing delle indagini strumentali più richieste⁶².

Per l'ecocardiografia a riposo, al di fuori della finestra temporale dei primi 6 mesi dopo IM nella quale è utile ripetere l'ecocardiografia per monitorare la funzione sisto-diastolica e l'evoluzione del rimodellamento, la ripetizione dell'esame ecocardiografico (specie a cadenza annuale) non è utile in pazienti con cardiopatia ischemica cronica clinicamente stabili, senza precedente storia di disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica e se l'ECG rimane invariato⁶³.

La ripetizione del test da sforzo di routine (<2 anni dal test precedente) non è indicata in pazienti senza modificazioni di sintomi. Dopo rivascularizzazione con PCI non è utile ripetere il test di induzione di ischemia di routine (a meno di 2 anni dalla PCI) tranne nei casi in cui la rivascularizzazione sia stata incompleta o di nuova comparsa di sintomi⁶⁴. Dopo rivascularizzazione con BPAC non è indicato eseguire il test di induzione di ischemia di routine (a meno di 5 anni dalla rivascularizzazione) tranne nei casi in cui la rivascularizzazione sia stata incompleta o di nuova comparsa di sintomi⁶⁴.

Le indicazioni nella tempistica dell'esecuzione dell'eco-stress o scintigrafia miocardica sono le stesse del test da sforzo: in assenza di variazioni della sintomatologia la ripetizione di routine dell'esame non andrebbe eseguita nel paziente stabile mai prima di 2 anni dalla precedente indagine, specie se il precedente test di induzione era negativo o debolmente positivo, né prima di 2 anni dalla PCI o prima di 5 anni dal BPAC con rivascularizzazione completa^{63,64}. Inoltre l'ecocardiografia e la scintigrafia con stress fisico o farmacologico non andrebbero eseguite dopo precedente test da sforzo a basso rischio (basso Duke treadmill score)^{5,63}.

L'esecuzione dell'angio-TC coronarica non trova indicazione nel paziente con cardiopatia ischemica cronica, stabile al

follow-up. Non vi è utilità a ripetere l'angio-TC nel paziente precedentemente sottoposto a rivascularizzazione con BPAC prima di 5 anni dall'intervento se asintomatico o nel paziente sottoposto a pregressa PCI con impianto di stent prima di 2 anni (specie se stent con diametro <3 mm)^{65,66}. In presenza invece di sintomi sospetti ischemici o equivalenti ischemici, l'angio-TC può essere impiegata per verificare la pervietà del graft⁶⁵. L'angio-TC coronarica può trovare infine indicazione nel caso di precedente test di induzione di ischemia positivo o dubbio o insorgenza/peggioramento di sintomi e test da sforzo normale⁶⁴.

2. STILI DI VITA E TERAPIA FARMACOLOGICA

2.1 Fumo

Il tabagismo è un forte e indipendente fattore di rischio nei pazienti con cardiopatia ischemica. È dimostrato che dopo SCA la sola ripresa del fumo in pazienti con terapia farmacologica ottimale e adeguato stile di vita determini il raddoppio del rischio di avere nel primo anno un nuovo evento maggiore, quale morte per causa cardiaca, recidiva coronarica, ictus⁵ e un aumento fino a 3 volte il rischio di reinfarto⁶⁷.

L'abolizione del fumo ha invece un documentato effetto di riduzione degli eventi dopo una SCA. Smettere di fumare si associa ad una riduzione che va nei vari studi dal 36% al 49% della mortalità dopo IM⁶⁸⁻⁷¹, una riduzione maggiore di qualsiasi intervento farmacologico di prevenzione secondaria.

La dipendenza da fumo è una malattia cronica e recidivante. La maggioranza dei fumatori continua a fumare per molti anni e, di solito, alterna periodi di remissione e di ricaduta. Per queste sue caratteristiche, la dipendenza da fumo richiede una cura continua, attraverso il counseling, il sostegno e la farmacoterapia⁷²⁻⁷⁴. Il ricorso ai farmaci può essere efficace soprattutto nei casi di frequenti e violenti crisi di astinenza; tra questi, i maggiormente utilizzati sono vareniclina, bupropione, nicotina (assunta tramite inalatore, compresse, cerotto transdermico, gomma da masticare). Al momento il trattamento con vareniclina è quello che ha mostrato maggiori successi nel mantenere l'astinenza dopo cessazione, mentre si sono dimostrate di limitata efficacia tutte le terapie sostitutive a base di nicotina. La riduzione del numero di sigarette non si associa in letteratura ad un chiaro effetto di riduzione degli eventi e va considerata una situazione ponte prima della completa cessazione, rimarcando al paziente che la sola riduzione si associa più facilmente ad una ripresa completa. Non si hanno, allo stato attuale, dati certi circa i benefici delle sigarette a più basso contenuto di nicotina o per le sigarette elettroniche.

È fondamentale quindi che il tabagismo venga valutato sistematicamente e che il grado di dipendenza venga rilevato ed oggettivato mediante il test di Fagenstrom. È opportuno che il counseling sia avviato già durante il ricovero ospedaliero e proseguito ad ogni accesso del paziente in ambulatorio, consigliando e stimolando il paziente a smettere di fumare. Va inoltre stimolato l'ambiente familiare a creare una casa "smoking free", evitando tutte quelle situazioni che venivano collegate al fumo. Deve essere inoltre comunicato al paziente che la ricaduta è parte della storia naturale di tutte le dipendenze e non deve essere vissuta come un fallimento o come la dimostrazione di "poco carattere". La raccomandazione da dare a chi dovesse ricominciare a fumare, è quella di tornare tempestivamente dal cardiologo, o dal medico di famiglia, per essere aiutato.

Nei pazienti a più alto grado di dipendenza e in quelli che vanno frequentemente incontro a recidive vanno strutturati percorsi predefiniti e privilegiati negli ambulatori di prevenzione secondaria intensiva o nelle cardiologie riabilitative ambulatoriali o in specifici centri dedicati (Centri anti-fumo) (Tabella 5).

2.2 Alimentazione

Una corretta alimentazione è in grado di ridurre fattori di rischio cardiovascolare, quali obesità, diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa e svolgere quindi un ruolo cruciale nella prevenzione delle recidive della cardiopatia ischemica cronica. In pazienti con patologia cardiovascolare è stato da tempo dimostrato l'effetto protettivo della "dieta Mediterranea". La popolazione globale di soggetti provenienti dai paesi partecipanti allo studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition)⁷⁵ con una precedente diagnosi di IM e seguiti per un periodo di follow-up di circa 7 anni, ha mostrato che un incremento di due unità nel punteggio di aderenza alla dieta Mediterranea si associava a una riduzione del 18% della mortalità.

Basandosi sui capisaldi delle linee guida ESC⁵, in accordo con quanto emerso dal GISSI-Prevenzione⁷⁶, si raccomanda:

- acidi grassi saturi in misura inferiore al 10% del totale delle calorie quotidiane,
- acidi grassi insaturi non superiori all'1% del totale delle calorie quotidiane,
- <5 g di sale al giorno
- 200 g di frutta al giorno
- 200 g di vegetali al giorno
- incrementare il consumo di pesce
- consumo di alcol, preferibilmente vino rosso, dovrebbe essere limitato a due bicchieri al giorno (20 g/die) per gli uomini e un bicchiere al giorno (10 g) per le donne.

Queste informazioni vanno tradotte nella pratica clinica quotidiana in un linguaggio comprensibile per il paziente e per i suoi familiari, in particolare la persona addetta alla preparazione dei pasti, ad esempio (Tabella 6):

Tabella 5. Programma di intervento sul fumo.

1. Informare tutti i pazienti circa i rischi connessi al fumo.
2. Ricerare sistematicamente il tabagismo in tutti i pazienti.
3. Valutare il grado di dipendenza mediante il test di Fagenstrom.
4. Avviare il counseling in tutti i pazienti, fornendo adeguata formazione anche al personale infermieristico.
5. Istruire i pazienti sull'opportunità di rivolgersi al curante in caso di ripresa del fumo.

Tabella 6. L'intervento sull'alimentazione.

1. L'alimentazione svolge un ruolo importante nella cardiopatia ischemica cronica, interferendo in misura positiva con tutti i maggiori fattori di rischio, quali diabete, ipertensione e dislipidemia.
2. Tutti pazienti ed i loro familiari devono essere informati sulla necessità di un corretto approccio alimentare.
3. Le informazioni devono essere espresse in un linguaggio semplice e fruibile.

- ad ogni pasto principale inserire almeno una porzione di cereali e derivati (pane, pasta, riso, mais) privilegiando prodotti integrali e a ridotto contenuto in grassi;
- a tavola ricordarsi di non far mai mancare due o più porzioni tra verdura e frutta, per un totale di 4-5 porzioni al giorno. Dare la preferenza a prodotti di stagione possibilmente a filiera corta;
- limitare il consumo di prodotti di origine animale quali carne rossa, affettati e insaccati a 2-3 volte al mese. A pranzo e a cena, alternare la varietà dei secondi piatti privilegiando il pesce (ottimo quello azzurro) 2-3 volte a settimana, la carne bianca a 3-4 volte, le uova 1 volta e i formaggi a 2 volte;
- introdurre nell'alimentazione i legumi secchi o freschi (ceci, fagioli, lenticchie, fave, piselli) almeno 2 volte a settimana;
- preferire l'olio extravergine d'oliva sia per la cottura che come condimento a crudo;
- ridurre al minimo il consumo di bevande e cibi con zucchero aggiunto;
- ridurre l'apporto di sale;
- ricordarsi che la quantità massima di vino al giorno per gli uomini è di un bicchiere a pasto e di mezzo bicchiere per le donne;
- non saltare i pasti;
- controllare le quantità cercando di non superare le porzioni consigliate.

2.3 Esercizio fisico

Per molti anni i medici in generale ed i cardiologi in particolare sono stati fortemente influenzati da errate congetture secondo le quali andava raccomandato un prolungato riposo alla maggior parte dei loro pazienti, in particolare dopo infarto, specie se con funzione sistolica ridotta. Negli anni '80, un celebre studio dell'Università di Harvard su 17 000 allievi seguiti dal 1916 al 1950 ha mostrato come la curva di rischio cardiovascolare diminuisca all'aumentare dell'esercizio fisico praticato fino ad avere un minimo con 6-8h settimanali; all'aumentare dell'attività fisica il rischio di morte torna leggermente a salire⁷⁷. Negli ultimi decenni si è assistito ad una rivoluzione culturale ed una regolare attività fisica "moderata" viene ora prescritta non solo per la prevenzione della cardiopatia ischemica¹ ma anche come componente fondamentale della terapia dopo IM, PCI e BPAC^{5,78,79}. Studi epidemiologici, clinici e di laboratorio hanno fornito evidenze definitive sulla capacità dell'attività fisica di migliorare le prestazioni fisiche da un lato e di ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare e totale dall'altro^{80,81}. L'attività fisica, infatti, riduce significativamente il rischio di sviluppare malattie croniche quali obesità, diabete, cardiovasculopatie aterosclerotiche, osteoporosi, alcune neoplasie e depressione. E la lista di patologie che l'attività fisica è in grado di prevenire, ritardare, o modificarne la progressione è ben più lunga di quanto potremmo immaginare. Per tali ragioni, l'esercizio fisico si propone come mezzo preventivo e terapeutico fisiologico, economico ed efficace in numerose condizioni cliniche.

Le linee guida di tutte le società scientifiche europee ed americane hanno pertanto inserito l'attività fisica (classe 1A) tra i capisaldi della prevenzione secondaria^{5,66}, raccomandando ai cardiologi di incoraggiare i loro pazienti, inclusi ovviamente quelli con angina stabile, a svolgere tra 30 e 60 min di attività fisica aerobica più volte alla settimana, preferibilmente

tutti i giorni. In pazienti con recente SCA l'esercizio aerobico dovrebbe essere raccomandato già in fase precoce nel contesto di un programma strutturato di cardiologia riabilitativa, nelle modalità (degenziale o ambulatoriale) più appropriate per il singolo individuo.

L'attività fisica ha effetti diretti ed indiretti sul sistema cardiovascolare: entrambi possono potenziare la capacità funzionale e ridurre la probabilità di eventi cardiovascolari⁸²⁻⁸⁴. I benefici indiretti includono la riduzione dei fattori di rischio, il rafforzamento della muscolatura scheletrica, e i cambiamenti su alcuni stili di vita scorretti, in particolare attraverso la riduzione dello stress. I benefici diretti includono riduzione della frequenza cardiaca e della PA a riposo e da sforzo, un potenziamento del tono venoso periferico, un'espansione del volume plasmatico e un incremento della contrattilità cardiaca. È stato documentato anche un incremento del flusso coronarico e della soglia di induzione di fibrillazione atriale. La riduzione della frequenza cardiaca a riposo è forse l'effetto più evidente di una regolare attività fisica. I meccanismi che veicolano tale effetto sono l'aumento del tono parasimpatico e della gittata sistolica. Anche i valori di PA a riposo e da sforzo si riducono dopo regolare attività fisica, per una riduzione del postcarico che induce un aumento della frazione di eiezione e della gittata sistolica. L'incremento della contrattilità cardiaca aumenta il consumo d'ossigeno miocardico ma riduce nello stesso tempo le dimensioni ventricolari attraverso una riduzione della tensione parietale, facilitando in tal modo la perfusione di zone critiche del miocardio. Dopo training fisico, è stato dimostrato un incremento della gittata sistolica fino al 20%, grazie al miglioramento del precarico e alla riduzione del postcarico.

2.4 Diabete

La presenza di diabete si associa ad un significativo aumento del rischio cardiovascolare: il diabete mellito di tipo 1 aumenta il rischio di sviluppare cardiopatia ischemica di circa 10 volte^{85,86} mentre i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno un rischio di morte per cause cardiovascolari 3 volte superiore per gli uomini e fino a 6 volte per le donne⁸⁷ rispetto ai soggetti non diabetici.

Il diabete, inoltre, a parità di altri fattori di rischio, si accompagna ad una prognosi peggiore in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica⁸⁸. Infine, il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici affetti è sovrapponibile a quello di pazienti con pregresso IM⁸⁹, meritando al diabete mellito la qualifica di "equivalente infartuale".

Mentre sono ormai ben evidenti gli effetti di prevenzione delle complicanze microvascolari del diabete attraverso un controllo intensivo della glicemia⁹⁰, non vi sono reali certezze sugli effetti di uno stretto controllo glicemico sulla prevenzione delle complicanze macrovascolari, malgrado possa essere osservato un modesto beneficio cardiovascolare dopo un prolungato periodo di tempo. Gli ultimi studi, infatti, non hanno dimostrato un chiaro beneficio del controllo intensivo della glicemia rispetto alla terapia standard sulla prevenzione degli eventi e delle morti cardiovascolari, anzi l'ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ha documentato un lieve incremento di mortalità nel braccio trattato in modo intensivo⁹¹.

È evidente, comunque, un chiaro effetto positivo del trattamento intensivo della glicemia sulle complicanze cardiovascolari nei pazienti diabetici giovani, con breve durata del

diabete, senza precedenti cardiovascolari, prima cioè che si siano realizzate alterazioni vascolari croniche secondarie ad un cattivo controllo della glicemia (memoria metabolica)⁹².

Gli effetti di prevenzione cardiovascolare più evidenti nei pazienti diabetici si realizzano quando il controllo intensivo della glicemia si accompagna ad un efficace controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolare frequentemente presenti nei pazienti diabetici, in particolare della PA e dell'ipercolesterolemia⁹³.

2.4.1 Obiettivi terapeutici nel paziente diabetico affetto da cardiopatia ischemica cronica

Rispetto a 20 anni fa, l'armamentario terapeutico a disposizione del medico per il controllo della glicemia si è arricchito enormemente. I farmaci attivi sulla glicemia possono essere distinti in tre classi:

1. farmaci che aumentano i livelli di insulina nel sangue: insulina, analoghi rapidi e lenti dell'insulina, sulfaniluree, metiglinidi, analoghi del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), inibitori della dipeptidilpeptidasi 4;
2. farmaci che aumentano la sensibilità dell'insulina (metformina, pioglitazone);
3. inibitori dell'assorbimento del glucosio: a livello intestinale (acarbose), a livello del tubulo renale (inibitori del *sodium-glucose co-transporter-2* [SGLT-2]).

Malgrado la ricchezza di risorse terapeutiche, nessuno dei farmaci ipoglicemizzanti ha dimostrato di ridurre in maniera significativa il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici⁹⁴ ad eccezione della metformina nei pazienti in sovrappeso⁹⁵ e pertanto la terapia va confezionata in base alle caratteristiche cliniche e fenotipiche del paziente. Solo recentemente un altro farmaco, l'empagliflozin, un inibitore del SGLT-2, in pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare, ha dimostrato di ridurre l'outcome primario composito rappresentato da morte per cause cardiovascolari, IM e ictus non fatali, quando aggiunto alla terapia standard in confronto con il placebo⁹⁶.

Vi è ampio dibattito anche sul target di HbA_{1c} a cui mirare nel paziente diabetico per la prevenzione cardiovascolare. Se uno stretto controllo della glicemia (HbA_{1c} <6.5-7%) è auspicabile in soggetti giovani, con breve storia di diabete, senza importanti comorbidità, in assenza di precedenti cardiovascolari, può essere pericoloso in pazienti anziani, con pluripatologie e una lunga storia di diabete. Gli obiettivi di controllo del diabete, quindi, vanno calibrati sul singolo paziente, considerando la sua storia clinica, la presenza di altre patologie e l'aspettativa di vita.

Il diabete mellito sembra amplificare gli effetti dannosi degli altri classici fattori di rischio, in particolare ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia⁹⁷. Per questo la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico necessita del trattamento aggressivo di ipertensione, ipercolesterolemia, fumo, inattività fisica, obesità. Di cruciale importanza risulta il trattamento dell'ipercolesterolemia, ponendosi l'obiettivo di raggiungere il target dei pazienti ad alto rischio con un valore di colesterolo LDL (C-LDL) al di sotto di 70 mg/dl.

2.5 Ipertensione arteriosa

Secondo i dati del Global Burden Disease (<http://www.epicentro.iss.it/focus/globale/GBD2010.asp>) l'ipertensione arteriosa in Italia è ancora la seconda causa di ridotta aspettativa di vita dopo le malattie derivate da abitudini alimentari scor-

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

rette ed appena prima del fumo. Tuttavia, nonostante i dati sul controllo della PA in prevenzione secondaria siano ancora largamente insufficienti, le recenti linee guida della Società Europea dell'ipertensione Arteriosa (ESH)/ESC raccomandano un target pressorio <140/90 mmHg per tutti i pazienti indipendentemente dal livello di rischio⁹⁸, compresi quindi quelli con cardiopatia ischemica cronica o equivalenti ischemici. Le critiche all'obiettivo indipendente dal livello di rischio si basano su una serie di considerazioni epidemiologiche e cliniche derivate da studi di coorte, osservazionali e trial randomizzati e controllati. Innanzitutto è dimostrato che la relazione tra PA ed eventi cardiovascolari è lineare e continua senza soglia per valori <115/70 mmHg: per ogni differenza di 20 mmHg di pressione sistolica e/o approssimativamente di 10 mmHg di pressione diastolica, il rischio di morte per cardiopatia ischemica e/o altre malattie cardiovascolari raddoppia⁹⁹. Diversi studi e metanalisi concordano nell'osservare una riduzione degli eventi cardiovascolari nella strategia di trattamento intensivo (PA <130 mmHg) rispetto alla strategia conservativa (PA <140 mmHg) senza nessun effetto paradossale di incremento del rischio ai più bassi valori raggiunti di pressione sistolica. Le evidenze derivano da studi su popolazioni ad alto rischio o che comprendevano soggetti con pregressi eventi cardiovascolari, sia su endpoint intermedi surrogati, come la riduzione del danno d'organo, sia da studi clinici che hanno esaminato specificamente target pressori più bassi.

Nello studio Cardio-Sis¹⁰⁰, 1111 pazienti ipertesi non diabetici ad alto rischio, di età >55 anni con ipertensione arteriosa non controllata (pressione sistolica >150 mmHg) nonostante la terapia ed un fattore di rischio aggiuntivo, erano randomizzati, ad un braccio di controllo pressorio intensivo (<130 mmHg) rispetto ad un braccio di controllo pressorio usuale (<140 mmHg). Il trattamento antipertensivo era in aperto ed i farmaci erano utilizzati a discrezione dello sperimentatore. L'endpoint primario, costituito dalla prevalenza all'ECG di ipertrofia ventricolare sinistra a 2 anni, era ridotto del 39% nel braccio intensivo rispetto a quello usuale, mentre l'endpoint secondario, un composito di eventi cardiovascolari e morte per tutte le cause, era ridotto del 50%. La differenza di PA nei due gruppi era 3.8 mmHg per la sistolica e 1.5 mmHg per la diastolica. In una sottoanalisi dello stesso studio¹⁰¹ veniva analizzato l'effetto della riduzione pressoria intensiva nel sottogruppo con eventi cardiovascolari vs sottogruppo senza pregressi eventi cardiovascolari. L'endpoint composito secondario di eventi cardiovascolari e morte per tutte le cause era ridotto significativamente nel braccio <130 mmHg rispetto a quello <140 mmHg (1.47 vs 3.68 pazienti-anno; p=0.016). Nello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension) la riduzione della PA indotta dalla terapia correlava linearmente con la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (*the lower the better*)¹⁰², mentre nell'ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)¹⁰³ la terapia di combinazione era associata ad una riduzione della proteinuria ma ad un maggior rischio di insufficienza renale acuta, con un rischio cardiovascolare comparabile¹⁰⁴.

Il livello ottimale di PA in pazienti ipertesi con pregressi eventi cardiovascolari è tutt'ora oggetto di controversia soprattutto in relazione alla presunta riduzione di sopravvivenza per riduzione marcata della PA, il cosiddetto fenomeno della curva a J, che sembra essere rilevante negli anziani¹⁰⁵, ma poiché riportato in alcuni studi¹⁰⁶ ma non in altri¹⁰⁷, rimane

oggetto di disputa. In due studi che includevano pazienti con pregressi eventi cerebrovascolari^{108,109} una riduzione più intensa della PA era associata ad una significativa riduzione degli ictus e degli eventi cardiovascolari successivi. Tuttavia i valori pressori medi raggiunti nel gruppo di trattamento erano rispettivamente di 139 mmHg (studio PATS [Post-stroke Antihypertensive Treatment Study])¹⁰⁸ e 132 mmHg (studio PROGRESS [Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study])¹⁰⁹, quindi non inferiori alla soglia di 130 mmHg. Un terzo studio, con un più esteso campione di popolazione, il ProFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)¹¹⁰, condotto per testare l'ipotesi dell'effetto protettivo del controllo pressorio in fase precoce dopo un evento acuto cerebrovascolare, non mostrava un beneficio significativo nel gruppo che raggiungeva la PA sistolica media di 136 mmHg rispetto al controllo (140 mmHg).

Gli studi specificamente indirizzati a valutare il beneficio di un controllo intensivo della PA (<130 mmHg) in pazienti con pregressi eventi coronarici, i risultati sono stati positivi per lo studio EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)¹¹¹ e nello studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)¹¹² positivi per l'amlodipina ma non per l'enalapril, ma negativi in termini di mancata riduzione degli outcome cardiovascolari maggiori negli studi PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)¹¹³, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system)¹¹⁴ e PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition)¹¹⁵.

In una sottoanalisi dello studio INVEST (INTERNATIONAL Verapamil SR-Trandolapril Study)¹⁰⁶ condotta per stabilire l'influenza dell'età sui target pressori venivano studiati pazienti con pregressa malattia coronarica divisi per quartili di età. I gruppi comprendevano pazienti di età fino a 60 anni (n=6668), da 60 a 69 anni (n=7602), da 70 a 79 anni (n=6126) e ≥80 anni (n=2180), il fenomeno della curva a J tra PA e mortalità per tutte le cause, IM o ictus si osservava con un nadir di 119/84 mmHg, ma era assente per l'ictus (fatale e non fatale) e non era presente tra i pazienti che erano sottoposti a rivascolarizzazione coronarica. Queste osservazioni, sebbene siano state utilizzate a supporto dell'esistenza del fenomeno della curva a J, in realtà rafforzano il concetto che la relazione tra riduzione della PA e mortalità interessa solo alcuni sottogruppi e sostanzialmente il suo peso prognostico sia inconsistente fatta eccezione per i pazienti anziani e fragili^{105,116}.

Inoltre in una metanalisi di 147 trial per un totale di 958 000 soggetti esaminati, il peso della terapia farmacologica era evidente sia in prevenzione primaria che secondaria indipendentemente dai contesti clinici o epidemiologici. I tassi di riduzione degli eventi coronarici e cerebrovascolari erano simili in persone con e senza malattia cardiovascolare pregressa ed indipendenti dai livelli pressori prima del trattamento (fino a 110 mmHg di PA sistolica e 70 mmHg di PA diastolica)¹¹⁷. Sulla base di una serie di evidenze un recente documento di consenso congiunto dell'American Heart Association/American College of Cardiology/American Society of Hypertension (AHA/ACC/ASH) sul trattamento dell'ipertensione arteriosa in soggetti con cardiopatia ischemica¹¹⁸ afferma che: 1) una PA sistolica più bassa è associata ad un rischio inferiore di ictus; 2) il raggiungimento di valori di PA diastolica tra 70 e 79 mmHg sembra essere sicuro, e 3) sulla base di dati epidemio-

logici ed analisi *post-hoc*, un target pressorio <130/80 mmHg può essere appropriato in alcuni sottogruppi di soggetti con cardiopatia ischemica cronica, pregresso IM, ictus/TIA o equivalenti ischemici come l'aterosclerosi carotidea, l'arteriopatia periferica o l'aneurisma dell'aorta addominale (classe IIb, livello di evidenza B). Il recente studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)¹¹⁹ è un ulteriore supporto a queste evidenze. Lo studio era disegnato, in maniera simile ad ACCORD e Cardio-Sis, per valutare gli effetti di un controllo pressorio intensivo (<120 mmHg) rispetto a un controllo usuale (<140 mmHg) in soggetti ad alto rischio cardiovascolare (malattia cardiovascolare clinicamente manifesta o subclinica, insufficienza renale cronica (IRC), con eGFR <60 ml/min/1.73 m², rischio di malattia cardiovascolare ≥15% stimato con il Framingham risk score; età ≥75 anni. Erano esclusi soggetti diabetici o con pregresso ictus. L'endpoint primario composto includeva IM o SCA, ictus, insufficienza cardiaca o morte per cause cardiovascolari. A 1 anno, la PA sistolica media era 121.4 mmHg nel gruppo randomizzato a controllo pressorio intensivo rispetto a 136.2 mmHg nel gruppo randomizzato a controllo usuale. Lo studio intervento è stato interrotto precocemente dopo un follow-up mediano di 3.26 anni a causa della significativa riduzione (-25%) dell'endpoint composto nel gruppo randomizzato a PA sistolica <130 mmHg (1.65 vs 2.19%/anno, HR 0.75; intervallo di confidenza [IC] 95%

0.64-0.89; p<0.001). La mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta (HR 0.73; IC 95% 0.60-0.90; p=0.003). L'ipotensione ortostatica era osservata meno frequentemente nel gruppo randomizzato a terapia intensiva (p=0.01), ma la sincope era più comune (3.5 vs 2.4%; p=0.003), così come l'ipotensione (3.4 vs 2.0%; p<0.001) anche se non vi era differenza tra i gruppi nei traumatismi legati alle cadute (HR 1.0). Il rapporto rischio-beneficio va dunque pesato; tuttavia questi risultati confermano sostanzialmente le indicazioni della Consensus ANMCO/GICR-IACPR/GISE sulla fase post-acuta delle sindromi coronariche³¹. Ulteriori studi saranno necessari per definire in maniera più precisa i sottogruppi e le terapie in grado di migliorare la cardioprotezione nell'ampio spettro di pazienti con cardiopatia ischemica cronica. La Tabella 7 mostra in sintesi i sottogruppi di pazienti in prevenzione secondaria per i quali si ritiene ragionevole una strategia terapeutica più intensiva (<130 mmHg) rispetto allo standard usuale^{100,101,108,109,111,118,119}.

2.6 Dislipidemia

Triali clinici e linee guida hanno evidenziato il ruolo del C-LDL tanto come marker di rischio cardiovascolare quanto come target terapeutico. Purtroppo le modifiche dello stile di vita non si sono rivelate in grado, da sole, di ridurre significativamente i suoi livelli, mentre molti farmaci sviluppati in passa-

Tabella 7. Sottogruppi di pazienti in prevenzione secondaria (pregresso evento cardiovascolare) per i quali si ritiene ragionevole il raggiungimento di obiettivi di pressione arteriosa più bassi (<130 mmHg) rispetto allo standard usuale (<140 mmHg) (regime terapeutico più intensivo).

Condizione clinica	Target/PAS medie raggiunte (mmHg)	Outcome	Principali evidenze	Ref.
Pregresso ictus/TIA (n=5665)	143/149	Recidiva di eventi cerebrovascolari	Ridotta incidenza di ictus non fatale del 29%, beneficio assoluto di 29 eventi per 1000 soggetti/3 anni	PATS ¹⁰⁸
Pregresso ictus/TIA (n=6105)	132/141	Recidiva di eventi cerebrovascolari	Ridotta incidenza di ictus (-28%) e di eventi vascolari maggiori (-26%)	PROGRESS ¹⁰⁹
Pazienti ipertesi non diabetici ad alto rischio (n=1111), >55 anni con ipertensione arteriosa non controllata (PAS >150 mmHg) nonostante terapia + un fattore di rischio aggiuntivo	<130/<140	Prevalenza di IVS all'ECG a 2 anni	Riduzione della prevalenza di IVS. Riduzione parallela dell'endpoint composto secondario di eventi CV e morte per tutte le cause	Cardio-Sis ¹⁰⁰
Cardiopatia ischemica cronica (sottogruppo con eventi CV vs sottogruppo senza pregressi eventi CV)	<130/<140	Riduzione dell'endpoint composto secondario di eventi CV e morte per tutte le cause	La riduzione pressoria <130 mmHg non comportava aumento degli eventi CV (assenza di effetto curva a J)	Cardio-Sis ¹⁰¹
Cardiopatia ischemica cronica (n=13 655), 64% con pregresso IM, 61% con malattia coronarica, 55% con pregressa rivascularizzazione, FEVS normale	126/133	Mortalità totale, IM non fatale, angina instabile, arresto cardiaco non rianimato	Riduzione del RR dell'endpoint composto del 20%	EUROPA ¹¹¹
Soggetti ad alto rischio CV (20% con pregresso evento CV)	<120/<140	IM, SCA, ictus, insufficienza cardiaca, o morte per cause cardiovascolari	Riduzione (-25%) dell'endpoint composto, e riduzione (-27%) della mortalità totale	SPRINT ¹¹⁹
Cardiopatia ischemica cronica pregresso IM, pregresso ictus/TIA Equivalenti di cardiopatia ischemica: aterosclerosi carotidea, arteriopatia periferica, aneurisma aortico addominale	<130 mmHg		Classe IIa; livello di evidenza B	AHA/ACC/ASH ¹¹⁸

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ASH, American Society of Hypertension; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; EUROPA, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM, infarto miocardico; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; PAS, pressione arteriosa sistolica; PATS, Post-stroke Antihypertensive Treatment Study; PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RR, rischio relativo; SCA, sindrome coronarica acuta; SPRINT, Systolic Blood Pressure Intervention Trial; TIA, attacco ischemico transitorio.

to non sono stati nel contempo efficaci e sicuri. Le statine si sono dimostrate, invece, in grado di ridurre significativamente il C-LDL in assenza di eventi avversi significativi o comunque con un rapporto rischi-benefici del tutto favorevole. Già negli anni '90 è stato dimostrato¹²⁰⁻¹²³ che una terapia con statine riduce la mortalità e la ricorrenza di eventi ischemici in pazienti con coronaropatia stabile suggerendo, inoltre, che la relazione tra livelli di C-LDL e rischio di cardiopatia ischemica è priva di un valore soglia. In seguito è stata dimostrata l'efficacia di una terapia ancora più intensiva nella cardiopatia ischemica stabile^{124,125}. I benefici del trattamento con statine sono stati confermati da registri di popolazione nel mondo reale¹²⁶ e da successive metanalisi^{127,128}, evidenziando che una riduzione di 38 mg/dl di C-LDL è associata a una riduzione del 24% del rischio relativo di nuovi eventi coronarici. Il beneficio assoluto del trattamento è però tanto maggiore quanto più elevati sono il rischio assoluto di base dei pazienti e i livelli di C-LDL. Sulla base di queste evidenze le linee guida europee hanno consigliato il raggiungimento di precisi target di C-LDL in relazione al rischio cardiovascolare basale, considerando a rischio molto alto i pazienti con cardiopatia ischemica cronica^{1,129}. Per tali pazienti il livello target di C-LDL consigliato è 70 mg/dl, o, se questo non fosse possibile, si raccomanda di ottenere una riduzione di almeno il 50%^{1,5,129}. Le statine dovrebbero essere prescritte alla dose massima raccomandata, o comunque a quella tollerabile per raggiungere il target¹²⁹. Sulla base della differenza tra il C-LDL basale del paziente e il target raccomandato, il medico deve operare una scelta. Come è noto, infatti, differenti molecole e diversi dosaggi della stessa molecola riducono il C-LDL in modo quantitativamente differente. L'uso di statine ed ezetimibe, che deve essere considerato sia in caso di intolleranza alle stesse sia nel caso il target non venga raggiunto alla loro dose massima tollerabile¹²⁹, è stato recepito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco nella nota 13¹³⁰.

Di recente si è sviluppata, tra le due sponde dell'Atlantico, una controversia tra la strategia basata su uso di statine ad alti dosaggi/alta efficacia e quella basata sui target. Le recentissime linee guida statunitensi hanno, infatti, criticato il beneficio del raggiungimento di specifici target per il C-LDL, arrivando a negare l'opportunità di un loro utilizzo nella pratica clinica: piuttosto, viene proposta un'appropriata intensità di trattamento con statine, rispetto a tutti gli altri agenti ipocolesterolemizzanti, per ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti con maggiore probabilità di beneficio, come i coronaropatici¹³¹. In questi pazienti, queste linee guida suggeriscono l'uso di statine ad alta intensità (riduzione di C-LDL di circa il 50%) se <75 anni e di moderata intensità (riduzione di C-LDL da 30% a 50%) sopra i 75 anni¹³⁰. Questa strategia è stata fortemente contestata¹³². L'aderenza al trattamento, infatti, è significativamente maggiore nei pazienti con una strategia rivolta a uno specifico target rispetto a quella "fire and forget" consigliata negli Stati Uniti¹³³. Inoltre il beneficio di ottenere livelli inferiori di C-LDL, anche con agenti diversi dalle statine, è stato dimostrato dallo studio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)¹³⁴, che ha valutato l'effetto di ezetimibe in associazione a simvastatina in confronto alla sola simvastatina in pazienti con cardiopatia ischemica stabile con livelli di C-LDL già bassi in partenza. Sono ipotizzabili, alla luce di questo studio, nonché della prossima introduzione degli inibitori di PCSK9, ulteriori sviluppi nelle future linee guida. Una più estesa trat-

tazione dell'approccio al paziente con dislipidemia dopo SCA e sul ruolo dei PCSK9 è affrontata in specifici documenti ai quali si rimanda^{135,136}.

Già da ora, comunque, la classe medica deve essere sensibilizzata al raggiungimento e mantenimento dei target lipidici raccomandati: infatti, anche se una terapia con statine è prescritta a un'elevata quota di pazienti dopo un evento acuto, meno del 50% è costituito da molecole ad alta efficacia (e con dosaggi elevati in meno del 20% dei casi)¹³⁷.

Anche il colesterolo non HDL (C-nonHDL) sembra avere un significato prognostico¹³⁸ e il suo valore target consigliato è 100 mg/dl nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Secondo le linee guida americane sulla prevenzione secondaria¹³⁹, nei pazienti che continuano ad avere un elevato C-nonHDL nonostante adeguata terapia con statine, sarebbe ragionevole l'uso di niacina, fibrati o acidi grassi polinsaturi. Nel recente documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/GISE sulla gestione della fase post-acuta delle sindromi coronariche³¹, il Panel ha ritenuto che i target di C-LDL e C-nonHDL, rispettivamente di 70 mg/dl e 100 mg/dl rimangano un obiettivo fondamentale da raggiungere e mantenere in prevenzione secondaria.

Sebbene bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL) siano indipendentemente associati a una maggior probabilità di eventi e morte dopo evento coronarico e il ruolo dei trigliceridi, pur discusso, sia comunque rilevante, nessun target specifico è attualmente indicato per questi parametri^{1,129}. È comunque opportuno sottolineare che le statine ad alta efficacia sono in grado di ridurre, seppur modestamente, i trigliceridi e il C-nonHDL, incrementando così il C-HDL.

I nutraceutici, specie quelli contenenti fitosterolo, infine, riducono i livelli di C-LDL di circa il 10%, ma allo stato attuale non esistono studi con endpoint clinici¹. Va invece, sottolineata l'importanza della dieta e dell'esercizio fisico anche in associazione ai trattamenti farmacologici.

2.7 Terapia antitrombotica

2.7.1 Terapia antiaggregante

La terapia antiaggregante nel paziente con cardiopatia ischemica cronica ha la duplice finalità di prevenire il rischio di eventi ischemici sia spontanei, quale conseguenza della malattia aterosclerotica di base, sia secondari ad eventuali procedure di rivascularizzazione coronarica, in particolare all'impianto di stent.

Per ottimizzare l'efficacia della terapia antiaggregante, è necessario un attento bilanciamento tra rischio ischemico ed emorragico in ciascun paziente¹⁴⁰.

In relazione al favorevole rapporto rischio-beneficio, l'acido acetilsalicilico (ASA) rimane il farmaco antiaggregante di prima scelta nel trattamento cronico. La monoterapia con ASA ha infatti dimostrato di ridurre mortalità, incidenza di IM e ictus nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e pertanto va iniziata e proseguita indefinitamente non appena stabilita la diagnosi¹⁴¹. Il dosaggio ottimale dell'ASA è 75-150 mg/die, dato che un eventuale incremento si associa ad un aumento del rischio di complicanze gastroenteriche, senza un maggior effetto antiaggregante. In caso di allergia o intolleranza all'ASA il farmaco da scegliere in sostituzione è il clopidogrel alla dose di 75 mg/die. Nello studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) infatti il clopidogrel aveva dimostrato maggior efficacia ed almeno pari sicurezza rispetto all'ASA alla dose di 325 mg/die¹⁴².

Nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica sottoposti a PCI ed impianto di stent vi è indicazione alla duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) con ASA e clopidogrel per ridurre il rischio di complicanze trombotiche periprocedurali e soprattutto il rischio di trombosi di stent a lungo termine. Nei pazienti non in trattamento con ASA, in caso di PCI, è opportuno somministrare una dose di carico di 150-300 mg *per os* oppure di 80-150 mg per via endovenosa (e.v.) in previsione della procedura, con dosaggio di mantenimento di 75-100 mg/die¹⁴³. Non vi sono evidenze conclusive né a favore né contro la somministrazione del clopidogrel prima della coronarografia. Nella pratica clinica è comunque diffuso il pretrattamento, basato sul razionale fisiopatologico di avere un'efficace duplice antiaggregazione piastrinica al momento dell'eventuale PCI con impianto di stent, per lo meno nei pazienti a rischio emorragico non alto¹⁴⁴. Qualora si opti per il pretrattamento va somministrata una dose di carico di 300 mg almeno 6 ore prima della procedura oppure di 600 mg almeno 2h prima della procedura¹⁴⁵. Questo approccio opzionale ad anatomia coronarica non nota è invece raccomandato in previsione di PCI elettiva in pazienti in cui è già nota l'anatomia coronarica¹⁴⁰.

Nel paziente con cardiopatia ischemica cronica, la durata della DAPT è raccomandata per 1 mese dopo impianto di stent non medicato e per 6 mesi dopo impianto di stent medicato. Vista la disponibilità di stent medicati di nuova generazione per i quali il rischio di trombosi tardiva dello stent è notevolmente inferiore rispetto agli stent medicati di prima generazione utilizzati in passato, è possibile prevedere una riduzione della durata della DAPT anche al di sotto di 6 mesi in caso di significativo rischio clinico di eventi emorragici (o qualora si verificano sanguinamenti clinicamente rilevanti). Si ritiene comunque ragionevole non sospendere la DAPT prima dei 3 mesi anche in caso di elevato rischio emorragico (es. per i pazienti in concomitante terapia anticoagulante) eccetto che in caso di sanguinamenti gravi^{146,147}.

Sulla base di evidenze accumulate recentemente è ragionevole proseguire la DAPT per un periodo superiore a 6 mesi, ad esempio 12 mesi o anche oltre, in quei pazienti con un elevato rischio trombotico in base a caratteristiche sia angiografiche (es. in caso di multipli stent, di stent su discendente anteriore prossimale o tronco comune) che cliniche (presenza di diabete, pregresso IM) ed a rischio emorragico non elevato¹⁴⁸. La DAPT per 30 mesi, in pazienti che non abbiano avuto eventi emorragici moderati o severi nei primi 12 mesi, riduce la trombosi di stent e l'IM (sia correlato che non correlato alla trombosi di stent) a fronte tuttavia di un aumento dei sanguinamenti moderati; va quindi sottolineato che va considerata solo per un gruppo selezionato di pazienti, a basso rischio emorragico ma elevato rischio ischemico. È disponibile uno score che aiuta a identificare i pazienti a maggior potenziale vantaggio da questa strategia (<http://www.daptstudy.org/>).

In caso di allergia o intolleranza all'ASA e necessità di DAPT è ipotizzabile un uso empirico di un altro inibitore della ciclossigenasi, l'indobufene, alla dose di 200 mg bid, in associazione a clopidogrel.

Per i pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica e non sottoposti a PCI (o impianto di stent), non vi è in generale indicazione alla DAPT per la prevenzione degli eventi coronarici spontanei. L'impiego di nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂, prasugrel o ticagrelor, nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica, è stato finora poco indagato, verosimilmente in re-

lazione al basso livello di attivazione piastrinica nei pazienti stabili e quindi ad uno sfavorevole bilancio tra prevenzione delle recidive e rischio emorragico¹⁴⁹.

L'unico studio al momento disponibile è il PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54)¹⁵⁰, nel quale 21 162 pazienti che avevano avuto un IM da 1 a 3 anni prima e che presentavano alcuni elementi aggiuntivi di rischio (età >65 anni, diabete mellito in trattamento, secondo pregresso IM, malattia coronarica multivasale o IRC) venivano randomizzati ad una doppia antiaggregazione con ASA e ticagrelor alle dosi di 60 mg x 2/die o 90 mg x 2/die vs placebo, fino al follow-up di 36 mesi. Ambedue i dosaggi di ticagrelor riducevano l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, IM ed ictus (ticagrelor 90 mg vs placebo: HR 0.85; IC 95% 0.75-0.96; p=0.008; ticagrelor 60 mg vs placebo: HR 0.84; IC 95% 0.74-0.95; p=0.004). I sanguinamenti maggiori TIMI erano comunque più frequenti con ticagrelor (2.60% con 90 mg and 2.30% con 60 mg) che con placebo (1.06%, p<0.001 per ambedue i dosaggi vs placebo). Alla luce di questi risultati è evidente che per un trattamento a lungo termine il dosaggio più basso presenta eguali vantaggi e migliore tolleranza.

I dati di una sottoanalisi del PEGASUS-TIMI 54 dimostrano che il vantaggio della DAPT con ASA e ticagrelor è tanto maggiore quanto più prossima alla sospensione, attestandosi nella classe con sospensione >1 anno al 6.9%, in quella 30 giorni-≤1 anno all'8.7%, in quella ≤30 giorni al 9.9%. Il vantaggio del trattamento con ticagrelor risultava significativo nel gruppo con interruzione ≤30 giorni e non significativo o assente negli altri gruppi¹⁵¹. Sembra quindi opportuno in pazienti ad alto rischio trombotico proseguire il trattamento con ticagrelor oltre il primo anno o comunque riprenderlo entro 30 giorni dalla sospensione, mentre la sua ripresa a distanza maggiore di 1 anno aumenta i sanguinamenti ma non produce beneficio.

È stata anche analizzata l'efficacia e la sicurezza di ticagrelor nelle donne rispetto agli uomini con precedente IM¹⁵². Nel 24% dei pazienti arruolati (n=5060) di genere femminile si rilevava una riduzione dell'endpoint primario simile a quella riscontrata nei maschi (P di interazione =0.84), con un effetto più marcato di riduzione dell'ictus nelle donne.

Un'ulteriore sottoanalisi ha valutato il livello di inibizione piastrinica ottenuto con la dose di 60 mg x 2/die, inferiore a quella standard¹⁵³. In un campione di 180 pazienti dello studio, trattati da più di 4 settimane, i livelli plasmatici di ticagrelor sono risultati approssimativamente più bassi di un terzo con i 60 mg rispetto ai 90 mg (post-dose: 448 vs 717 ng/ml, p<0.001) ma entrambe le dosi hanno raggiunto elevati livelli di inibizione piastrinica prima e dopo la somministrazione, con una leggera variabilità usando i 60 mg. Un'elevata reattività piastrinica, misurata con il VerifyNow, è apparsa rara con il dosaggio di 60 mg pre-dose (3.5%) e assente post-dose. La reattività piastrinica pre- e post-dose misurata mediante *light transmission aggregometry* è stata numericamente ma non significativamente inferiore con la dose da 90 mg rispetto a quella da 60 mg. Ciò spiega i buoni risultati clinici ottenuti con la dose più bassa.

Di estremo interesse sono infine i dati sul trattamento con ticagrelor nei pazienti con insufficienza renale¹⁵⁴. Nel PEGASUS-TIMI 54, 4849 pazienti avevano un'eGFR <60 mL

min. Nell'insieme, si rilevava una relazione inversa tra eGFR e rischio di morte cardiovascolare, IM ed ictus, ed i pazienti con grave disfunzione renale mostravano un rischio 5 volte superiore rispetto a quelli con normale eGFR (HR 5.14; p per trend <0.0001). La riduzione relativa del rischio di eventi ischemici con ticagrelor è apparsa simile in tutte le categorie di eGFR. Anche il rischio relativo di sanguinamenti maggiori TIMI è apparso simile nelle diverse categorie di eGFR (p per trend =0.4), mentre i sanguinamenti minori TIMI sono aumentati con il peggioramento della funzione renale (p per trend =0.007). È importante sottolineare che i pazienti con disfunzione renale severa ma non allo stadio terminale (i pazienti in dialisi erano stati esclusi dallo studio) beneficiavano di una maggiore riduzione del rischio assoluto per gli eventi ischemici pur mantenendo un aumento del rischio assoluto per i sanguinamenti maggiori TIMI simile a quello dei pazienti con eGFR normale.

Un'ulteriore novità in tema di terapia antitrombotica sottolinea l'importanza di un'appropriata stratificazione prognostica. Nello studio TRAP 2P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50)¹⁵⁵ è stata testata l'efficacia di vorapaxar (un antagonista del recettore proteasi-attivato PAR-1 della trombina) vs placebo nel ridurre gli eventi ischemici (morte cardiovascolare, IM e ictus) in una popolazione di 26 449 pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale, pregresso ictus ischemico o arteriopatia periferica. L'endpoint primario si è verificato nel 9.3% dei pazienti trattati con vorapaxar e nel 10.5% dei pazienti trattati con placebo (HR 0.87; IC 95% 0.80-0.94; $p<0.00$). Sanguinamenti moderati o severi si sono verificati però nel 4.2% dei pazienti nel braccio vorapaxar e nel 2.5% di quelli del braccio placebo (HR 1.66; IC 95% 1.43-1.93; $p<0.001$). Si registrava inoltre un incremento significativo delle emorragie intracraniche nel gruppo vorapaxar (1.0 vs 0.5%; $p<0.001$). In una successiva sottoanalisi sul sottogruppo di 16 896 pazienti con pregresso IM e senza pregresso ictus/TIA, il farmaco determinava nei diabetici (3623 pazienti) una riduzione significativa dell'endpoint primario (11.4 vs 14.3%; HR 0.73; IC 95% 0.60-0.89; $p=0.002$) con un *number needed to treat* (NNT) di 29. È utile notare che il vantaggio dall'uso del farmaco si conseguiva a qualsiasi distanza di tempo dall'evento infartuale indice¹⁵⁶. In un'altra sottoanalisi¹⁵⁷ si evidenziava che la riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario ottenuta con vorapaxar era sostanzialmente indipendente dalla prescrizione di una terapia con tienopiridine (tienopiridine prescritte: HR 0.80, 0.70-0.91, $p<0.001$; tienopiridine non prescritte: HR 0.75; 0.60-0.94, $p=0.011$; p per interazione =0.67). È interessante notare che i sanguinamenti secondo i criteri GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) moderati o severi aumentavano significativamente rispetto al placebo (1.3%) in assenza di terapia con tienopiridine, ma rimanevano contenuti al 2.8% e quindi non dissimili da quelli registrati con la doppia antiaggregazione con i nuovi antiaggreganti. Nello studio TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)¹⁵⁸ del resto, l'uso di vorapaxar era associato ad una riduzione dello stesso endpoint composito del 26% se usato in associazione al clopidogrel (HR 0.74; IC 95% 0.60-0.91) e del 24% quando usato senza clopidogrel (HR 0.76; IC 95% 0.56-1.02) (p per interazione =0.89). Il rischio di sanguinamenti moderati o severi GUSTO non variava in rapporto all'associazione di

clopidogrel (rispettivamente, HR 1.09; IC 95% 0.76-1.56 e HR 1.33; IC 95% 0.81-2.20; p per interazione =0.53).

In sintesi i dati sopra riportati testimoniano che nei pazienti ad alto rischio trombotico permane un rischio elevato di eventi ischemici anche nei primi anni di quella che si definisce cardiopatia ischemica cronica. Questo rischio può essere ridotto dall'uso di nuove forme di terapia antitrombotica o dal prolungamento di terapie già usate con successo nella fase clinica precedente, cioè nel primo anno dopo una SCA. L'utilizzo di questi trattamenti, auspicabilmente meglio definito dalle prossime edizioni delle linee guida, appare comunque del tutto legittimo e basato sull'evidenza. Il ricorso a terapie antiaggreganti a lungo termine più potenti della sola ASA in pazienti con cardiopatia ischemica cronica espone comunque ad un aumento delle complicanze emorragiche che va sempre tenuto in grande considerazione al momento delle scelte terapeutiche e rivalutato periodicamente nel follow-up, per non pagare con un eccesso di sanguinamenti il beneficio della riduzione delle recidive ischemiche.

2.8 Terapia anti-ischemica

Nuove evidenze hanno determinato la necessità di aggiornare quanto previsto per la terapia anti-ischemica nelle linee guida ESC pubblicate nel 2013⁵. In particolare si è valutata l'opportunità di rivedere le indicazioni relative all'uso dei betabloccanti, al ruolo di calcioantagonisti e nitroderivati e all'uso di ranolazina ed ivabradina.

2.8.1 Betabloccanti

In considerazione dei dati pubblicati su alcuni registri come il REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)¹⁵⁹, in cui si evidenziava una mancanza di effetto dei betabloccanti sulla prognosi a lungo termine di pazienti con o senza pregresso IM, le linee guida ESC 2013⁵, in contrasto con le precedenti e con quelle americane ACC/AHA⁷, di fatto non prevedevano l'uso di questi farmaci per prevenire gli eventi nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile. Questa posizione assunta dalle linee guida ESC merita però un commento, legato a nuove evidenze sia scientifiche che epidemiologiche. Nello studio pubblicato da Andersson et al.¹⁶⁰ nel 2014, si evidenzia, infatti, come un precoce inizio della terapia betabloccante dopo un IM possa determinare una riduzione di eventi anche a distanza dall'evento acuto. Va considerato, inoltre, il documentato effetto positivo dei betabloccanti nel ridurre gli eventi nei pazienti con SC o disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale. È una categoria di pazienti ad alto rischio di morte o reinfarto, poco rappresentata nei trial, ma sicuramente molto presente nella pratica clinica¹⁶¹⁻¹⁶³.

Sulla base di queste considerazioni e delle nuove evidenze si ritiene che i betabloccanti rappresentino sempre la terapia di prima scelta anche nella cardiopatia ischemica cronica.

2.8.2 Calcioantagonisti

Le raccomandazioni dell'ESC sull'uso dei calcioantagonisti nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica si basano su studi non recenti, come il CASIS (Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study)¹⁶⁴ per l'amlodipina e l'APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm)¹⁶⁵ per il verapamil. Di fatto il loro impiego nella pratica clinica si è molto ridotto, anche in considerazione della frequente comparsa di effetti collaterali, che riducono l'aderenza dei pazienti a questo trattamento.

Anche l'associazione dei calcioantagonisti ai betabloccanti manca di solide prove di efficacia in termini di controllo dei sintomi, accompagnandosi, tra l'altro, ad un potenziamento degli effetti bradicardizzanti ed ipotensivanti dei betabloccanti.

In considerazione di quanto detto si ritiene di fatto relativamente debole l'indicazione delle stesse linee guida ESC 2013 e limitato il loro possibile utilizzo nel trattamento della cardiopatia ischemica cronica sintomatica.

2.8.3 Nitrati

Per quanto ancora fortemente diffusi nella pratica clinica, il ruolo dei nitroderivati a lunga durata d'azione nella terapia cronica dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica non si basa su fondate evidenze. Già le linee guida NICE del 2012¹⁶⁶ avevano sottolineato questo aspetto, ribadito anche dalle linee guida ESC⁵, suggerendo un'attenta revisione critica dell'uso di questi farmaci, i cui effetti sono sicuramente limitati dalla comparsa della tolleranza, che di fatto impone l'utilizzo di schemi terapeutici che prevedono una finestra libera da somministrazione. Va inoltre considerato il peggioramento della funzione endoteliale indotto dalla somministrazione a lungo termine dei nitroderivati a lunga durata d'azione. Il loro utilizzo attualmente viene considerato in classe IIb, mentre rimangono di prima scelta i nitrati a breve durata d'azione (raccomandazione IB); si raccomanda pertanto una riconsiderazione critica sull'uso di questi farmaci che non hanno fondate evidenze per essere utilizzati nel trattamento routinario dei pazienti sintomatici con cardiopatia ischemica cronica, come invece avviene ancora troppo spesso nella pratica clinica.

2.8.4 Ivabradina

Nello studio SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease)¹⁶⁷, condotto su 19 102 pazienti con cardiopatia ischemica stabile senza SC, con frazione di eiezione >40% e frequenza cardiaca >70 b/min in ritmo sinusale, l'aggiunta di ivabradina non determinava una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte cardiovascolare e IM ad un follow-up di 27.8 mesi. Numerose critiche sono state rivolte sul disegno stesso di questo studio, sulla selezione di una popolazione a basso rischio, sull'uso del farmaco a dosi inappropriate perché superiori a quelle approvate, con eccessiva bradicardizzazione e incremento di incidenza della fibrillazione atriale. Il farmaco è stato inoltre utilizzato nel 4.6% dei pazienti in un'associazione inappropriata con verapamil o diltiazem o con inibitori forti del citocromo CYP3A4 (ketoconazolo, macrolidi, succo di pompelmo); in questo sottogruppo si evidenziava un incremento del 61% dell'endpoint primario e del 93% dell'IM non fatale. Escludendo questi pazienti il piccolo incremento di rischio osservato nello studio nel sottogruppo dei pazienti con angina limitante viene a scomparire. Evidenze diverse e più favorevoli si erano ottenute in studi precedenti condotti in popolazioni con cardiopatia ischemica stabile e SC o disfunzione ventricolare sinistra.

Lo studio BEAUTIFUL (Morbidity-Mortality Evaluation of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction)¹⁶⁸, ad esempio, condotto su 10 917 pazienti con malattia coronarica e frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%, nel sottogruppo predefinito di pazienti con frequenza cardiaca ≥70 b/min, il trattamento con ivabradina non aveva influenzato l'endpoint primario composito ma aveva ridotto gli endpoint

secondari (ricovero in ospedale per IM fatale e non fatale e rivascularizzazione miocardica). In un sottogruppo con frequenza >70 b/min e angina limitante il farmaco inoltre aveva ridotto l'endpoint primario¹⁶⁹.

Nello SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial)¹⁷⁰ il farmaco è stato testato in associazione con betabloccanti, se tollerati, su pazienti con SC sintomatico, nei due terzi dei casi di origine ischemica, con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤35%, in ritmo sinusale con frequenza cardiaca ≥70 b/min, con un'ospedalizzazione nell'anno precedente per scompenso cardiaco; si è osservata una riduzione dell'endpoint primario composito di mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per peggioramento dello SC, guidata principalmente dalla riduzione delle ospedalizzazioni per peggioramento dello SC e della mortalità per SC. Va detto che il dosaggio dei betabloccanti utilizzato era inferiore a quello raggiunto negli studi autorizzati per i diversi farmaci anche se paragonabile a quello in uso nel mondo reale; in ogni caso anche nello SC è la riduzione della frequenza cardiaca e non la dose di betabloccante ad essere in rapporto con il miglioramento della prognosi¹⁷¹.

Infine nello studio ASSOCIATE (evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSSociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a beTa-blocker)¹⁷² l'ivabradina in associazione all'atenololo aveva dimostrato di prolungare significativamente rispetto al placebo la durata dell'esercizio e il tempo di insorgenza di sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm (13% in più).

In definitiva l'uso di ivabradina va quindi considerato per il controllo dei sintomi in associazione ai betabloccanti (da valutare monitorando con particolare attenzione la frequenza cardiaca), oppure come prima scelta in caso di controindicazione ai betabloccanti, soprattutto nei pazienti portatori di cardiopatia ischemica stabile con SC o disfunzione ventricolare sinistra.

2.8.5 Ranolazina

Recentemente la ranolazina è stata testata vs placebo nel RIVER-PCI (Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention)¹⁷³ in una popolazione di pazienti con angina cronica e rivascularizzazione incompleta (definita come persistenza di una o più stenosi >50% in vasi >2 mm di diametro dopo PCI). L'endpoint primario (tempo tra la randomizzazione e la prima occorrenza di rivascularizzazione per ischemia miocardica o di ospedalizzazione senza rivascularizzazione) non veniva ridotto dal farmaco. È stata pubblicata anche un'analisi sulla qualità di vita dei pazienti nello studio, condotta con l'uso del SAQ, per misurare la frequenza e quindi la severità della sintomatologia anginoso¹⁷⁴. Lo score della frequenza dell'angina migliorava marcatamente nel corso dello studio ma in modo simile nel gruppo trattato con ranolazina e in quello trattato con placebo. Un miglioramento della frequenza dell'angina era evidente a 6 mesi nei diabetici trattati con ranolazina e nei pazienti più sintomatici ma in ambedue i casi il vantaggio scompariva a 12 mesi.

Lo studio ha comunque numerose limitazioni, la principale delle quali è rappresentata dal fatto che molti pazienti dopo l'esecuzione della PCI erano asintomatici o paucisintomatici: infatti la definizione di rivascularizzazione incompleta si è basata solo su un criterio anatomico e non sulla reale presenza di ischemia residua. Per ammissione degli stessi autori, infatti,

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

molte delle lesioni non trattate (placca con stenosi angiografica valutata dall'operatore >50%) potevano avere avuto un impatto clinico modesto; d'altra parte, non poteva attendersi che il farmaco modificasse la progressione della placca o avesse effetti sulla restenosi/trombosi intrastent, che ha causato circa il 50% degli eventi; infine è evidente come sia arduo interpretare i risultati di un trial che ha avuto in oltre il 35% dei casi l'interruzione della terapia durante il follow-up.

In precedenza, nel MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36), era stata valutata la capacità della ranolazina di ridurre gli eventi (endpoint primario composito di morte cardiovascolare, IM ed ischemia ricorrente) dopo IM senza soprasslivellamento del tratto ST¹⁷⁵. Il farmaco non aveva ridotto l'endpoint primario ma aveva determinato una riduzione dell'ischemia ricorrente soprattutto grazie alla riduzione dei casi di peggioramento della sintomatologia anginosa. Qui infatti si osservava una riduzione dello score SAQ tra i pazienti trattati con ranolazina.

Tra gli studi precedenti sull'influenza della ranolazina sulla durata dell'esercizio e sulla frequenza degli attacchi anginosi, particolare attenzione meritano i dati emersi dallo studio CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina). Lo studio CARISA può essere preso in considerazione in questo contesto in quanto prevedeva l'associazione della ranolazina con betabloccanti, diltiazem o amlodipina¹⁷⁶

in pazienti con angina cronica stabile sintomatici. L'aggiunta di ranolazina alla terapia betabloccante determinava rispetto al placebo un incremento della durata dell'esercizio e del tempo di esordio dell'angina significativo alle concentrazioni di picco e di valle del farmaco, ed un incremento del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST significativo solo alle concentrazioni di picco. Ha, inoltre, determinato una riduzione significativa della frequenza settimanale degli attacchi anginosi e del consumo di nitroglicerina al bisogno.

In definitiva, l'uso di ranolazina nella cardiopatia ischemica cronica per il controllo dei sintomi va considerato in associazione ai betabloccanti nei pazienti con angina, oppure come prima scelta nei pazienti con controindicazioni all'uso dei betabloccanti. La ranolazina, come indicato dalle recenti linee guida ESC 2013⁵, possiede inoltre particolari evidenze cliniche di efficacia anti-ischemica ed antianginosa anche nei pazienti anginosi diabetici ed in quelli con angina microvascolare.

In conclusione, nel trattamento sintomatologico del paziente con cardiopatia ischemica cronica (Figure 2 e 3), la terapia antianginosa di prima linea prevede sicuramente l'utilizzo estensivo di farmaci betabloccanti. Questi farmaci, infatti, hanno dimostrato una chiara efficacia nel controllo dell'angina da sforzo, migliorando la capacità di esercizio fisico e riducendo la comparsa di episodi ischemici sintomatici e non. Sebbene in prima linea siano indicati dalle linee guida ESC 2013 anche i

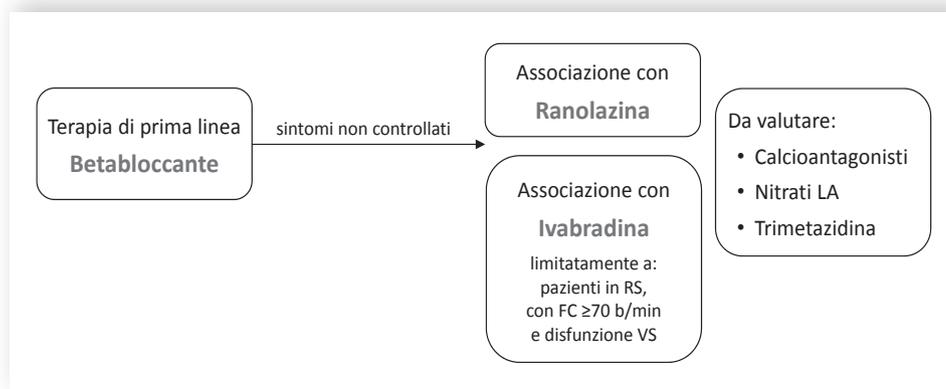


Figura 2. Paziente anginoso non controllato dal betabloccante. FC, frequenza cardiaca; LA, a lunga durata d'azione; RS, ritmo sinusale; VS, ventricolo sinistro.

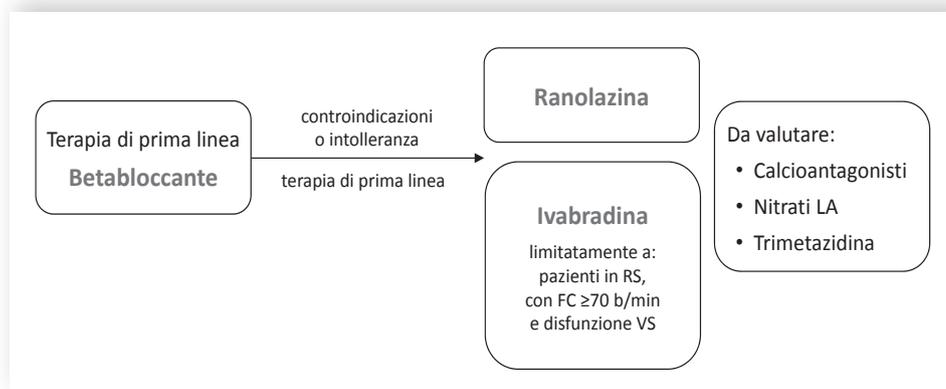


Figura 3. Paziente anginoso con controindicazione all'utilizzo dei betabloccanti. FC, frequenza cardiaca; LA, a lunga durata d'azione; RS, ritmo sinusale; VS, ventricolo sinistro.

calcioantagonisti, il loro uso non è supportato da solide evidenze scientifiche e pertanto andrebbe rivisto in maniera critica.

Spesso la monoterapia non è sufficiente per il controllo dei sintomi ed è quindi necessario associare un secondo farmaco. L'unico farmaco antianginoso disponibile che agisce senza impattare sul profilo emodinamico del paziente è la ranolazina. Infatti la ranolazina, grazie al peculiare meccanismo d'azione, agisce in maniera specifica su un'alterazione caratteristica dell'ischemia, senza alterare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa^{177,178}.

Da valutare l'eventuale utilizzo dei seguenti farmaci, tenendo conto delle relative osservazioni:

- **calcioantagonisti non diidropiridinici:** come sottolineano le linee guida l'utilizzo concomitante di betabloccanti e calcioantagonisti non diidropiridinici, come diltiazem e verapamil, non è consigliato, a causa del rischio di bradicardia e blocco atrioventricolare;
- **calcioantagonisti diidropiridinici:** l'utilizzo di un'associazione betabloccanti con calcioantagonisti diidropiridinici, come amlodipina, nella pratica clinica è molto limitato, in quanto più che l'effetto antianginoso del farmaco, si tende a sfruttarne l'effetto antipertensivo; questo effetto, inoltre, in aggiunta all'azione ipotensivante dei betabloccanti, può determinare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa;
- **ivabradina:** l'utilizzo dell'ivabradina può esacerbare l'azione bradicardizzante dei betabloccanti, con tutti i rischi associati. Inoltre, il suo utilizzo è limitato a pazienti con normale ritmo sinusale e frequenza cardiaca ≥ 70 b/min²¹;
- **nitrati a lunga durata d'azione:** le linee guida ESC 2013 sulla gestione della cardiopatia ischemica cronica⁵ ritengono che l'utilizzo routinario dei nitrati a lunga durata d'azione

per la gestione della sintomatologia anginosa debba essere rivalutato criticamente in ogni paziente. I nitrati, infatti, non hanno un'efficacia continua se assunti per un periodo prolungato, necessitano quindi di un intervallo libero dall'utilizzo e possono indurre un peggioramento della funzionalità endoteliale come potenziale complicanza;

- **trimetazidina:** farmaco non valutato in trial clinici su larga scala.

Nel paziente con controindicazioni al trattamento con betabloccanti, alla luce delle osservazioni già riportate, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla ranolazina o dall'ivabradina (limitatamente a pazienti in ritmo sinusale, con frequenza cardiaca ≥ 70 bpm e con disfunzione del ventricolo sinistro).

Rimane da valutare criticamente l'utilizzo di calcioantagonisti, nitrati a lunga durata d'azione e trimetazidina, tenendo conto dei limiti relativi associati (Figura 4).

2.9 Aderenza alla terapia

2.9.1 Inerzia prescrittiva e aderenza terapeutica

Nell'arco degli ultimi 20 anni numerosi studi clinici hanno dimostrato un diffuso sottoutilizzo dei trattamenti farmacologici raccomandati nelle linee guida internazionali per la cura della malattia coronarica nella sua fase di stabilità clinica¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Questo evidente deficit di intervento comporta il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati nelle linee guida e deriva dalla combinazione di fattori legati al complesso funzionamento dei sistemi sanitari, ma anche dal comportamento dei singoli pazienti¹⁷⁹⁻¹⁸¹. La gestione clinica dei principali fattori di rischio cardiovascolare appare comunque inadeguata nella pratica clinica attuale, anche a causa dell'inerzia clinico-terapeutica del medico, che si caratterizza come la combinazione di tre diversi elementi¹⁸²:

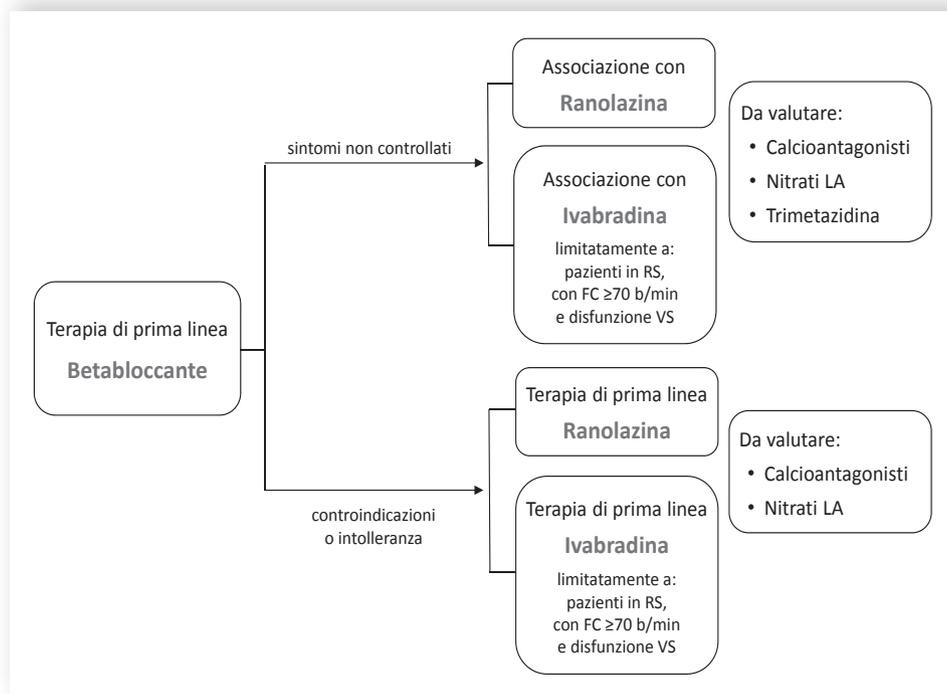


Figura 4. Algoritmo per l'ottimale gestione del trattamento sintomatico del paziente con cardiopatia ischemica cronica stabile.

FC, frequenza cardiaca; LA, a lunga durata d'azione; RS, ritmo sinusale; VS, ventricolo sinistro.

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

1. mancata prescrizione dei trattamenti raccomandati per il controllo dei diversi fattori di rischio (terapia antiaggregante, antipertensiva ed ipolipemizzante);
2. prescrizione di dosaggi ridotti e potenzialmente insufficienti dei diversi agenti farmacologici;
3. assenza di interventi adeguati e di effettive modificazioni terapeutiche a fronte del mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida.

Ad ogni modo, il fenomeno della mancata aderenza alle indicazioni terapeutiche costituisce un aspetto centrale nella prevenzione cardiovascolare e si è ormai connotato come un vero e proprio "fattore di rischio occulto aggiuntivo"¹⁸³. Le misure preventive possono raggiungere, infatti, i loro effetti favorevoli in un arco temporale decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono quindi che il paziente assuma i farmaci in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci negli studi clinici.

In genere il paziente è considerato "aderente al trattamento" se assume più dell'80% del farmaco prescritto, "parzialmente aderente" se assume dal 20% al 70% e "non-aderente" se assume meno del 20%.

2.9.2 Dimensioni del fenomeno

La mancata aderenza è un fenomeno diffuso tra i pazienti con fattori di rischio o patologie cardiovascolari. Il fenomeno interesserebbe oltre il 50-60% dei pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria e il 30-40% di quelli in prevenzione secondaria^{183,184}.

Studi condotti negli Stati Uniti e in Canada indicano che la terapia ipolipemizzante con statine viene interrotta nel 30-40% dei casi entro soli 6 mesi dalla prescrizione iniziale¹⁸⁵. Nel database olandese PHARMO, su circa 60 000 pazienti cui era stata prescritta una statina nell'arco di 13 anni, oltre il 50% ha interrotto l'assunzione del farmaco entro 2 anni dall'avvio del trattamento¹⁸⁶. Dati analoghi sono stati verificati anche nel nostro Paese. In uno studio condotto nell'ASL di Treviso dal 1994 al 2003, su oltre 20 000 soggetti che avevano ricevuto una prescrizione di statina, il tasso di interruzione è stato del 50% nel primo anno¹⁸⁷. Nel Lazio si è osservato un elevato tasso di interruzione del trattamento con statine che va dal 25% nei primi 3 mesi dalla dimissione dopo una SCA¹⁸⁸, al 40% dopo 1 anno da un ictus¹⁸⁹, al 50% entro 1 anno dalla prima prescrizione in una popolazione di diabetici afferenti a strutture ambulatoriali.

Negli studi clinici l'interruzione del trattamento o l'assunzione intermittente sono determinate da vari fattori, che possono essere divisi in cinque categorie (Tabella 8).

2.9.3 Valutazione clinica

Nella pratica clinica la valutazione di aderenza al trattamento viene effettuata in genere mediante l'intervista diretta del paziente, al quale viene chiesto quali farmaci stia assumendo e con quali modalità. Questa valutazione è fortemente soggettiva e largamente condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente, con una possibile sovrastima del 20-30% della reale assunzione di farmaci^{183,190}. In genere, una domanda diretta può non fornire valutazioni accurate, specie se la risposta prevista è chiusa ("lei assume sempre i farmaci come le è stato prescritto?"). Al contrario, invece, i problemi di non aderenza si possono meglio identificare con l'impiego di questionari, somministrati direttamente, come la scala di Morisky (Tabella 9)¹⁹¹.

2.9.4 Interventi per migliorare l'aderenza

Diverse tipologie di intervento sono state proposte per migliorare l'aderenza dei pazienti a terapie farmacologiche correttamente prescritte e caratterizzate da un impatto prognostico certo¹⁹² (Tabella 10). Si distinguono quattro possibili tipi di intervento:

1. interventi sulla prescrizione, con semplificazione e modifica di posologie e dosaggi dei farmaci;
2. programmi informativi e formativi rivolti ai pazienti;
3. interventi volti al cambiamento dei comportamenti individuali dei pazienti;
4. interventi "complessi e combinati", articolati su più livelli e realizzati con modalità integrate multidisciplinari e multidimensionali.

Tabella 9. Morisky Medication Adherence Scale.

La scala di Morisky
1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
2. È occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci?
3. Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
4. Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 ed ogni negativa di 1. I pazienti con punteggio di 0-2 sono considerati non aderenti; quelli con punteggio di 3-4 sono considerati aderenti. Adattata da Morisky et al.¹⁹¹.

Tabella 8. Fattori associati alla mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

Correlati al paziente	Correlati alla condizione clinica	Correlati alla terapia	Correlati al sistema sanitario	Correlati al sistema socio-economico
<ul style="list-style-type: none"> • Età avanzata • Sesso femminile • Deficit cognitivi, visivi, acustici • Depressione 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologia cronica • Comorbidità multiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevata frequenza delle somministrazioni • Elevato numero di farmaci • Efficacia non valutabile • Effetti collaterali 	<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta autorevolezza del medico prescrittore • Inadeguatezza dell'informazione sulla patologia e sui farmaci • Incertezza circa la durata del trattamento • Tempo limitato dedicato al paziente • Cadenza dei follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> • Bassa scolarità • Assenza di coniuge • Reddito ridotto • Necessità di partecipazione alla spesa sanitaria

Tabella 10. Interventi finalizzati ad incrementare l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

Modificazioni della prescrizione terapeutica	Interventi formativi	Interventi sul comportamento	Interventi "complessi"
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del numero delle dosi • Somministrazione transdermica • Adattare il regime terapeutico allo stile di vita • Facilitare la scorta di farmaci 	<ul style="list-style-type: none"> • Audiovisivi • Fogli informativi • Contatti telefonici • Invio di posta 	<ul style="list-style-type: none"> • Counseling motivazionale breve • Controlli a breve termine dopo l'inizio della terapia • Uso di promemoria (calendari, diari, porta-pillole, sveglie) • Conteggi programmati delle pillole residue • Visite domiciliari 	<ul style="list-style-type: none"> • Combinazione di due o più interventi tra quelli delle altre categorie

Nel complesso, la qualità della comunicazione tra operatori sanitari (medici ed infermieri) ed i pazienti rappresenta l'elemento di maggiore rilievo nel condizionare l'effettiva aderenza terapeutica. Solo incontri clinici di durata congrua, con attenzione ai contenuti comunicativi, seguiti da follow-up ravvicinati sembrano in grado di ottenere un effettivo miglioramento dell'aderenza¹⁹³.

3. RIVASCOLARIZZAZIONE MIocardica

3.1 Indicazioni alla coronarografia e all'angioplastica coronarica

L'esame coronarografico rappresenta un esame invasivo, che consente una valutazione diretta dell'albero coronarico. L'approccio radiale, sempre più frequente, ha ridotto le complicanze emorragiche, rispetto all'approccio femorale, garantendo una pressoché immediata mobilitazione del paziente e una rapida dimissione.

Il ricorso alla coronarografia e alla PCI dovrebbe tenere conto in prima battuta della presenza di sintomatologia anginoso. In assenza di dati univoci di un beneficio chiaro di un approccio invasivo rispetto a quello conservativo, è importante considerare la presenza di comorbidità che condizionano i rischi procedurali, l'aspettativa di vita del paziente, l'effetto della sintomatologia anginoso sulla qualità di vita del paziente e, non ultimo, le preferenze dello stesso.

3.1.1 La diagnosi di angina è una diagnosi "clinica"

Rispetto all'impiego in fase diagnostica di nuove tecnologie, tra cui Doppler tissutale e strain e la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo¹⁹¹, nel valutare la probabilità di cardiopatia ischemica, come riportato dalle linee guida europee⁵, è importante sottolineare che la diagnosi di angina deve essere principalmente clinica e dovrebbe contemplare principalmente la tipicità della sintomatologia e la presenza di fattori di rischio coronarico, piuttosto che basata su metodiche, non sempre riproducibili e alla portata di tutti. La valutazione clinica della presenza di angina dovrebbe pertanto essere valutata con un'accurata raccolta anamnestica, volta a valutare la tipicità dei sintomi mediante domande precise poste in modo chiaro al paziente, al pari di come viene valutata la classe NYHA nel paziente con SC.

3.1.2 La distinzione tra angina stabile e instabile non è sempre ben definita nel mondo reale

Attualmente, è sempre più frequente visitare in ambulatorio pazienti (spesso di età <75 anni) con angina stabile alla prima manifestazione clinica. In questi casi il ritardo diagnostico

(>1 mese) legato a difficoltà logistiche, quali il relativo ritardo nell'esecuzione della visita cardiologica ambulatoriale, potrebbe in maniera del tutto fortuita portare ad una gestione completamente differente del paziente, cambiando la diagnosi da angina instabile ad angina stabile. In questi casi di angina di (relativamente) recente insorgenza, una coronarografia potrebbe essere considerata come primo accertamento diagnostico.

3.1.3 La valutazione dell'anatomia coronarica riveste un ruolo determinante nella stratificazione prognostica

Secondo le linee guida europee, la PCI dovrebbe essere guidata dall'anatomia delle coronarie e una stenosi del 50% sull'arteria discendente anteriore dovrebbe essere trattata anche in pazienti con angina stabile o ischemia silente (raccomandazione di classe I)⁵. È stato, peraltro, anche dimostrato recentemente da una sottoanalisi del trial COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)¹⁹³ condotto su 621 pazienti, che il quadro anatomico valutato all'angiografia e la FE, e non l'estensione di ischemia inducibile, sono predittori indipendenti di morte, IM e SCA senza soprallivellamento del tratto ST. Nello studio COURAGE, che dimostrava che la PCI non riduce il rischio di morte, IM o altri eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla terapia medica ottimizzata²⁰, la randomizzazione dei pazienti è stata eseguita soltanto dopo coronarografia. Pertanto, è stata fatta una selezione sulla base del dato anatomico e sono stati esclusi pazienti ad elevato rischio.

3.1.4 La probabilità pre-test invocata dalle linee guida europee prima di procedere a coronarografia presenta dei limiti evidenti

In accordo con tale definizione, solo soggetti di sesso maschile e di età >70 anni, con angina tipica elevata, dovrebbero essere candidati a coronarografia senza aver eseguito prima test provocativi. In tutti gli altri casi è indicata una dimostrazione di ischemia mediante test provocativi. Sebbene molte variabili note correlate con il rischio cardiovascolare abbiano il razionale biologico per entrare a buon diritto nel modello predittivo di stima della probabilità pre-test, gli unici determinanti indicati dalle linee guida europee sono l'età, il genere e la tipicità dei sintomi e tali dati sono ricavati da un unico studio. Si tratta di un registro multicentrico che ha reclutato 2260 pazienti sottoposti a coronarografia che presentavano dolore toracico in assenza di storia di cardiopatia ischemica⁴. Va sottolineato, tuttavia, che i dati analizzati per redigere la probabilità pre-test provengono da database già esistenti (e, quindi, non creati *ad hoc* per il quesito clinico) nei quali la popolazione in esame era estremamente selezionata, poiché

venivano considerati eleggibili solo i pazienti sottoposti a coronarografia; la definizione di cardiopatia ischemica (presenza di una o più coronarie con una stenosi $\geq 50\%$) non era univoca; infine, ma non meno rilevante, nella valutazione della probabilità pre-test, non viene contemplata la presenza di fattori di rischio clinici, come ad esempio il diabete mellito o una già nota vasculopatia periferica, che sicuramente aumentano sia la probabilità di cardiopatia ischemica, sia la sua gravità così come permettono di definire un gruppo ad "alto rischio" all'interno della stessa categoria degli asintomatici.

Se la TC coronarica possa quindi rivelarsi un surrogato dell'approccio invasivo coronarico, i documenti internazionali non esplicitano né quali siano i candidati a tale esame, né la sua utilità effettiva. Inoltre, sebbene la TC coronarica inizialmente sembrasse poter offrire alcuni vantaggi economici, nessun guadagno in termini di costi è emerso dal recente studio PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) che ha confrontato la TC coronarica con stress test funzionali nei soggetti con sospetta angina stabile. Peraltro il follow-up clinico a 2 anni è risultato sovrapponibile nei due bracci dello studio^{194,195}.

3.1.5 Ogni valutazione coronarografica, oggi, non deve più essere considerata meramente anatomica, ma anche funzionale grazie all'utilizzo della valutazione della riserva frazionale di flusso

La valutazione della riserva frazionale di flusso (FFR) è una metodica invasiva che consente l'identificazione di stenosi coronariche emodinamicamente e funzionalmente significative sebbene angiograficamente intermedie. Le linee guida europee⁵ raccomandano (classe I) l'utilizzo della FFR in ogni caso in cui sussista l'indicazione all'esame coronarografico senza l'evidenza di ischemia ai test non invasivi perché questi ultimi controindicati, non diagnostici o non disponibili, rendendo quindi anche appropriate le eventuali rivascularizzazioni. La validazione della metodica e i riferimenti bibliografici riportati dalle linee guida si riferiscono ai trial FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) 1 e 2^{196,197}. Nonostante le ampie criticità riscontrate nei suddetti trial, numerosi studi hanno di fatto confermato la validità della metodica. La necessità di una metodica invasiva per la valutazione dell'ischemia, emerge dai dati del "mondo reale" sulla scarsa disponibilità dei test non invasivi. Dal registro americano CathPCI, in riferimento ai dati relativi a 941 248 pazienti sottoposti a PCI nel 2011, è emerso che solo il 52% di questi aveva effettuato un test non invasivo di valutazione dell'ischemia prima dell'esame coronarografico¹⁹⁸.

Una recente metanalisi di Johnson et al.¹⁹⁹ ha valutato i dati di 51 studi per un totale di 9173 lesioni ed ha dimostrato che una strategia FFR-guidata riduce del 50% l'indicazione alla PCI, pur riducendo in maniera significativa gli eventi avversi e la sintomatologia anginosa. Gli autori hanno quindi dimostrato una relazione continua tra valore di FFR e prognosi¹⁹⁹. Inoltre, l'affidabilità della FFR è stata peraltro dimostrata in numerosi studi non solo nei pazienti con stenosi intermedie senza evidenza di ischemia ma anche nelle lesioni del tronco comune, nelle lesioni in tandem, nelle restenosi intrastent, nella rivascularizzazione chirurgica, nelle stenosi residue dei pazienti con SCA ed ancora nei pazienti multivasali²⁰⁰⁻²⁰⁴. In particolare, in quest'ultima categoria di pazienti, il valore aggiuntivo dell'utilizzo della FFR deriva, oltre che dai possibili errori di una valutazione solo angiografica, anche dalla scarsa

sensibilità dei test non invasivi, qualora disponibili^{140,205,206}. Una rivascularizzazione FFR-guidata potrebbe ottimizzare l'outcome clinico.

3.1.6 Attualmente i rischi procedurali legati a coronarografia e angioplastica coronarica sono estremamente bassi

Un recente registro americano (2008-2010) ha riportato un dato cumulativo di incidenza di complicanze vascolari associate a procedure in elezione sia diagnostiche che interventistiche per via femorale pari allo 0.8%²⁰⁷. Nel registro CathPCI (2010-2011)¹⁹⁸, l'incidenza di ogni tipo di sanguinamento a 48h dal cateterismo diagnostico (91.2% di procedure condotte per via femorale) era dello 0.49%. Inoltre, l'utilizzo dei dispositivi di chiusura, nei pazienti sottoposti a procedure in elezione, ha dimostrato una riduzione delle complicanze vascolari del 58% rispetto alla sola compressione manuale²⁰⁸. L'utilizzo degli stesi è risultato un predittore indipendente di un minor numero di complicanze correlate al sito di accesso e si associa ad una riduzione non solo del tempo di emostasi post-procedurale ma anche dei tempi di ospedalizzazione^{209,210}. Tra le strategie di "bleeding avoidance", l'approccio radiale ha dimostrato di ridurre l'incidenza dei sanguinamenti e delle complicanze vascolari rispetto all'approccio femorale. Qualche anno fa è stata dimostrata una riduzione dell'incidenza dei sanguinamenti maggiori del 73% nei pazienti sottoposti a cateterismo diagnostico o a PCI per via radiale rispetto all'approccio femorale. È stato registrato anche un trend di riduzione dell'endpoint composto di morte, IM e ictus²¹¹. Le linee guida americane²¹² sottolineano, inoltre, l'incremento del rischio di complicanze in particolari categorie, sulla base di caratteristiche cliniche e comorbidità, suggerendo una stima del bilancio rischio-beneficio "individualizzato" sul singolo paziente.

3.1.7 Lo studio COURAGE non riflette il mondo reale ed ha arruolato pazienti ad alto rischio coronarico

Nello studio COURAGE²⁰, la PCI non è associata ad una riduzione del rischio di morte, IM o altri eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla terapia medica ottimizzata. Da segnalare, tuttavia, che la popolazione del trial non risulta rappresentativa del mondo reale. Tra i 35 539 pazienti valutati, soltanto 2287 (6.4%) sono stati arruolati e il 10% dei pazienti nei due gruppi è stato perso al follow-up. Come già riportato, la randomizzazione dei pazienti è stata eseguita soltanto dopo coronarografia, pertanto, è stata fatta una selezione sulla base del dato anatomico e sono stati esclusi pazienti ad elevato rischio. Da notare inoltre l'ottimale aderenza alla prevenzione e alla correzione di fattori di rischio cardiovascolare esplicitata dai valori plasmatici di LDL perfettamente nei range di normalità: questo dato sottolinea come i pazienti in terapia medica ottimizzata non rispecchiassero la popolazione reale, il che rappresenta un "bias" nel confronto con i pazienti sottoposti a PCI, la cui popolazione reale è maggiormente aderente alla popolazione selezionata nel trial.

3.1.8 L'obiettivo principale dell'angioplastica coronarica nell'angina stabile potrebbe essere (anche solo) quello di alleviare la sintomatologia anginosa, migliorando la qualità di vita, pur avendo un effetto neutro sulla sopravvivenza

I sintomi anginosi e l'ischemia silente sono fattori prognostici importanti nella malattia coronarica stabile, soprattutto se si

verificano a basso carico^{213,214}. Nel caso la presenza di angina di per sé non voglia essere considerata come equivalente ischemico, giustificando in tal modo il ricorso a coronarografia ed eventualmente a PCI, quest'ultima potrebbe avere una finalità anche solo sintomatica. Seppur non sembri incidere sulla mortalità, la PCI permette di trattare l'ischemia, migliorare la qualità di vita e la capacità di esercizio, ridurre il numero di farmaci antianginosi e migliorare la prognosi in pazienti con già terapia medica ottimale²¹⁵⁻²¹⁸. Nel trial RITA (Randomised Intervention Treatment of Angina)-2 e COURAGE, il trattamento con PCI permetteva di ridurre la sintomatologia anginosa rispetto alla terapia medica in un follow-up di 24 mesi, soprattutto in pazienti con frequenti episodi di angina o con angina tipica severa^{219,220}.

Sulla base di queste considerazioni, in accordo con il documento SICI-GISE⁶¹, il Panel di esperti è concorde nell'affermare che:

1. nei pazienti con angina tipica e plurimi fattori di rischio cardiovascolare si può procedere ad esame coronarografico in prima battuta (Figura 5). Tale strategia può stratificare correttamente il paziente in termini prognostici e identificare i soggetti che richiedono rivascolarizzazione in associazione alla terapia medica ottimale anche solo per eliminare il sintomo anginoso e migliorare la qualità di vita. Tale gestione consentirebbe di ottenere informazioni sull'anatomia coronarica, fondamentali per la stratificazione prognostica del paziente, avviando il paziente ad una diagnosi e terapia più tempestive. Questa strategia dovrebbe essere attuata principalmente nei Centri ad alto volume e quelli in cui la quota di accesso radiale sia preponderante;

2. nei pazienti con angina tipica ma a rischio intermedio, e in quelli con sintomatologia atipica (Figure 5 e 6) con rischio alto o intermedio sarebbe opportuno eseguire un test di imaging prima di procedere a coronarografia;
3. la PCI (Figura 7) potrebbe essere indicata nei pazienti con patologia monovasale con stenosi critica e angina con o senza evidenza di ischemia inducibile;
4. la PCI potrebbe essere indicata nei pazienti con patologia monovasale con stenosi intermedia ed evidenza di ischemia inducibile;
5. nei pazienti monovasale o multivasale con stenosi intermedie in assenza di evidenza di ischemia inducibile, la PCI è indicata se FFR <0.80.

3.2 Bypass aortocoronarico

Quando il cardiologo clinico presenta all'Heart-Team un paziente con cardiopatia ischemica cronica e "probabile" indicazione a intervento di BPAC deve avere bene in mente alcuni aspetti che peseranno sul percorso decisionale:

- beneficio atteso dalla rivascolarizzazione mediante BPAC in termini di miglioramento dei sintomi e qualità di vita, nonché miglioramento della prognosi con riduzione degli eventi e della mortalità a distanza;
- localizzazione ed estensione delle lesioni coronariche, complessità delle lesioni (calcificazioni, biforcazioni e triforcazioni, dimensioni dei vasi, occlusioni croniche, ecc.). Il SINTAX score e i suoi derivati, proposti dalle linee guida e dai documenti di consenso per esprimere la complessità delle lesioni coronariche, sono di fatto poco utilizzati nella pratica clinica e il loro uso dovrebbe essere incentivato;

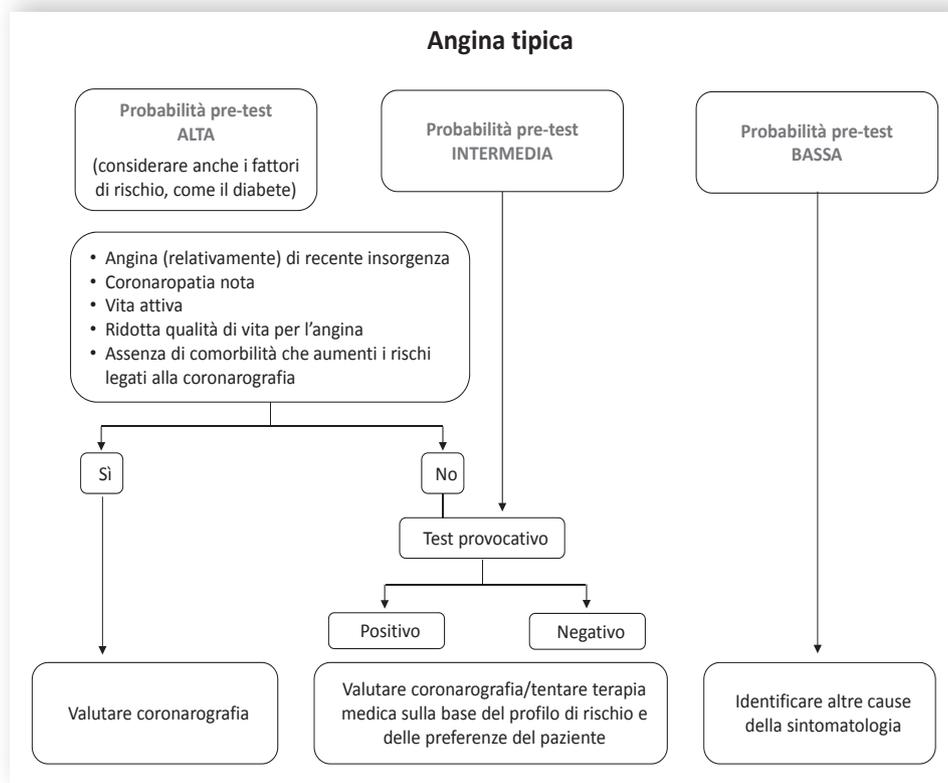


Figura 5. Indicazioni alla coronarografia nei pazienti con angina tipica. CAD, malattia coronarica.

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

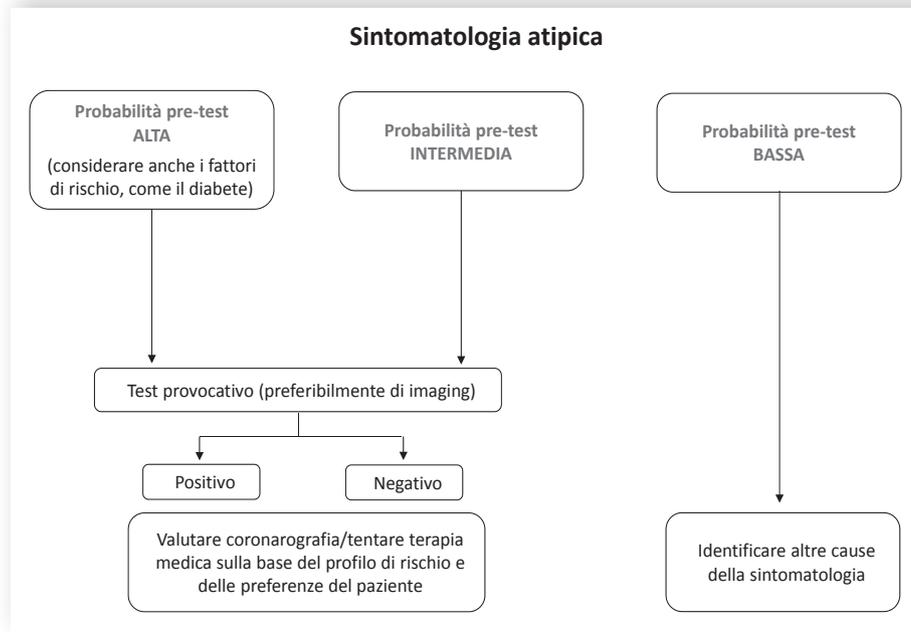


Figura 6. Indicazioni alla coronarografia nei pazienti con sintomatologia atipica.

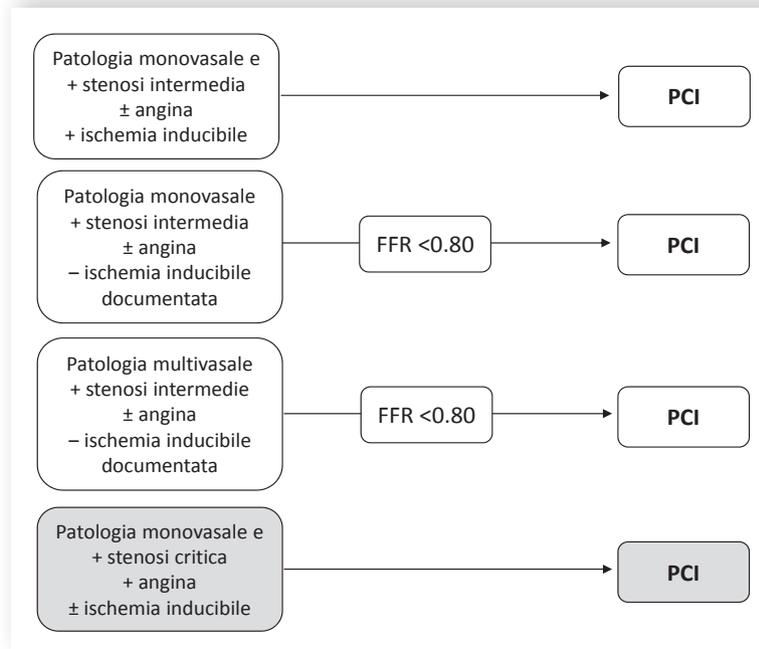


Figura 7. Indicazioni all'angioplastica coronarica (PCI).

FFR, riserva frazionale di flusso.

Nei riquadri bianchi le raccomandazioni in accordo con le linee guida europee; nei riquadri grigi le raccomandazioni della consensus.

- estensione dell'area ischemica (>10% del ventricolo sinistro), funzione ventricolare sinistra, associazione della coronaropatia a cardiopatie valvolari o ad altri difetti strutturali cardiaci;
- tipo di paziente (età, sesso, comorbidità, fragilità, diabete ecc.), gli score di rischio come EuroSCORE logistico e STS score (Society of Thoracic Surgeons) possono sovrastimare o sottostimare il rischio effettivo e devono essere integrati con altre variabili;
- caratteristiche del Centro di cardiocirurgia (alto volume vs basso volume, ecc.);
- essere pronto a discutere con il cardiocirurgo di problemi tecnici, quali uso della doppia mammaria, bypass on-pump vs bypass off-pump, rivascolarizzazione completa, durata della circolazione extracorporea;
- colloquio informativo con il paziente e rispetto della sua volontà.

Dall'analisi delle molteplici variabili sopra indicate devono scaturire le indicazioni alla rivascularizzazione e la modalità di trattamento, il profilo di rischio in acuto e la prognosi a distanza. Queste informazioni, insieme al tempo d'attesa prima dell'intervento, il tempo medio di degenza postoperatoria, la necessità di riabilitazione, devono essere fornite al paziente e discusse in modo chiaro e approfondito. Solo dopo questo percorso e la conferma che il paziente è d'accordo con l'indicazione si può procedere all'inserimento in lista d'attesa per BPAC.

3.2.1 Beneficio atteso dalla rivascularizzazione mediante bypass aortocoronarico

Obiettivi della rivascularizzazione coronarica sono il miglioramento dei sintomi e della prognosi.

La persistenza della sintomatologia anginosa, a dispetto della terapia medica ottimale, interessa circa il 50% dei pazienti e influenza negativamente la qualità di vita, interferendo anche con la sfera lavorativa e affettiva, e generando uno stato d'ansia cronica che aggrava ulteriormente la situazione.

La prognosi è correlata alla gravità della coronaropatia, sia in termini di numero di vasi interessati che di tipo di vasi, all'estensione dell'area ischemica (>10% del ventricolo sinistro) e alla funzione ventricolare. Questi elementi, indipendentemente dai sintomi, sono determinanti per la prognosi, sia in termini di eventi maggiori (es. infarto) che di mortalità, e rappresentano una indicazione forte alla rivascularizzazione coronarica (Tabella 11)¹⁴⁰.

3.2.2 Localizzazione ed estensione delle lesioni coronariche

L'indicazione anatomica al BPAC verte su tre aspetti: lesioni del tronco comune isolato o associato a coronaropatia bi- o trivasale, lesioni dell'arteria interventricolare anteriore prossimale, estensione e complessità della malattia coronarica definita da un elevato SYNTAX score.

Le ultime linee guida europee sulla rivascularizzazione miocardica¹⁴⁰ sono un ottimo strumento di riferimento per identificare i pazienti con indicazione a BPAC e, per la prima volta, forniscono una revisione sistematica di tutti i trial clinici randomizzati condotti dal 1980 in poi sulle modalità di rivascularizzazione. La superiorità del BPAC vs la terapia medica,

nelle lesioni estese e complesse, è basata sui risultati di una metanalisi dei principali studi clinici randomizzati²²¹. Questa metanalisi, che risale a oltre 20 anni fa, ha mostrato una netta riduzione della mortalità a 5, 7 e 10 anni nei pazienti trattati con BPAC vs quelli trattati con terapia medica, con riduzione del rischio più evidente in quelli con patologia del tronco comune e dei tre vasi. Con il diffondersi della rivascularizzazione coronarica percutanea e l'utilizzo degli stent metallici sono stati condotti studi randomizzati di confronto tra le due modalità di rivascularizzazione. I risultati della metanalisi di 4 studi randomizzati hanno mostrato una chiara superiorità del BPAC in termini di necessità di ripetute rivascularizzazioni (PCI 29.0% vs BPAC 7.9% a 5 anni; $p < 0.001$) ma non differenze sostanziali per quanto riguarda la mortalità²²².

Negli anni successivi sono stati introdotti gli stent medicati che hanno portato a una netta riduzione della restenosi, e i cardiologi interventisti hanno cominciato ad affrontare lesioni sempre più complesse in pazienti con comorbilità multiple ad alto rischio per il trattamento chirurgico.

Lo studio che ha avuto il maggiore impatto sul tipo di rivascularizzazione è il SYNTAX (Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery), a cui fanno preciso riferimento le linee guida internazionali. Il trial ha confermato la superiorità del BPAC vs la PCI in termini di necessità di rivascularizzazione (5.9 vs 13.7%; $p < 0.001$) ma le due strategie sono risultate equivalenti per quanto riguarda mortalità, IM e ictus (PCI 7.6% vs CABG 7.7%; $p = 0.98$)²²³. I risultati a 5 anni hanno confermato la maggior necessità di rivascularizzazione nei pazienti trattati con PCI (9.7 vs 3.8%; $p < 0.0001$)²²⁴.

Gli stent medicati di prima generazione sono oggi superati dalla nuova generazione di stent medicato a rilascio di everolimus (EES) che hanno mostrato una minore incidenza di restenosi nei trial SPIRIT III (A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) e SPIRIT IV (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions)²²⁵. Tuttavia lo studio BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease), che ha valutato l'efficacia della PCI con EES vs BPAC, ha riconfermato la superiorità del BPAC vs la PCI con EES nei pazienti affetti da coronaropatia multivasale con lesioni complesse²²⁶. Non dimentichiamo però i limiti di questo trial che è stato interrotto precocemente per la difficoltà a randomizzare i pazienti.

In sintesi, riportiamo nella Tabella 12 le situazioni in cui la rivascularizzazione con BPAC è indicata dalle linee guida ESC 2014 in classe I con livello di evidenza A e B, a differenza di un livello di raccomandazione inferiore per la PCI¹⁴⁰.

In altri quadri angiografici, quali stenosi isolata dell'arteria interventricolare anteriore prossimale, malattia trivasale con SYNTAX score <22, stenosi del tronco comune con SYNTAX score <22, la raccomandazione è di classe I sia per il BPAC che per la PCI e può variare il livello di evidenza, pertanto fattori concomitanti quali fragilità, comorbilità, expertise del centro e volontà del paziente hanno un ruolo determinante sulla scelta del tipo di rivascularizzazione.

Tabella 11. Indicazioni alla rivascularizzazione in pazienti con angina stabile o ischemia silente: motivi prognostici.

	Classe ^a	Livello ^b
Stenosi >50% del tronco comune ^c	I	A
Stenosi >50% dell'interventricolare anteriore prossimale ^c	I	A
CAD bi- o trivasale con FE del ventricolo sinistro <40%	I	B
Documentata ischemia miocardica >10% del ventricolo sinistro	I	B
Stenosi >50% dell'unico vaso pervio ^c	I	C

CAD, malattia coronarica; FE, frazione di eiezione.

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

^ccon ischemia documentata o riserva frazionale di flusso ≤ 0.80 , se stenosi <90%.

Adattata da Windecker et al.¹⁴⁰.

Tabella 12. Indicazioni al bypass aortocoronarico.

	Classe ^a	Livello ^b
Stenosi del tronco comune con SYNTAX score >32	I	B
Stenosi del tronco comune con SYNTAX score 23-32	I	B
Malattia trivasale con SYNTAX score 23-32	I	A
Malattia trivasale con SYNTAX score >32	I	A
Malattia trivasale nei diabetici	I	A

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.Adattata da Windecker et al.¹⁴⁰.

3.3 Estensione dell'area ischemica, funzione ventricolare sinistra, associazione della coronaropatia a cardiopatie valvolari o ad altri difetti strutturali cardiaci

La scintigrafia miocardica rappresenta il "gold standard" per valutare l'estensione dell'area ischemica nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica; la rivascolarizzazione coronarica è consigliata se l'area ischemica è >10%¹⁹³.

Nella pratica clinica l'eccardiografia da stress rappresenta il test di imaging più utilizzato e, se eseguito da esperti, può sostituire la scintigrafia miocardica in tale valutazione.

La disfunzione ventricolare sinistra con FE <35% è un noto fattore di rischio di mortalità, soprattutto improvvisa; lo studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) ha confermato una riduzione del 46% del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti rivascolarizzati con BPAC²²⁷; il trial STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) ha confermato l'importanza della rivascolarizzazione nei pazienti con FE <35%²²⁸. La concomitanza di una valvulopatia associata a coronaropatia critica stabile è indicazione a trattamento chirurgico combinato. Con la diffusione del trattamento percutaneo della stenosi aortica (impianto transcateretere di valvola aortica) anche le modalità di rivascolarizzazione sono cambiate e nei pazienti con gravi comorbidità e rischio chirurgico proibitivo, il trattamento percutaneo di entrambi i difetti è fattibile e sicuro.

3.4 Il paziente e gli score

Le caratteristiche del paziente e la sua complessità non possono essere rappresentati da uno o più score; anche i più recenti score (EuroSCORE logistico II e l'STS score) sono riduttivi nell'inquadrare il paziente nella sua globalità ma sono certamente utili per gli aspetti comunicativi tra i vari componenti dell'Heart Team e della comunità scientifica.

3.5 Caratteristiche del Centro di cardiocirurgia e rapporti con il cardiocirurgo

Il rapporto tra cardiologo e cardiocirurgo è centrale nella gestione del paziente con cardiopatia ischemica cronica e per le indicazioni alla rivascolarizzazione; l'Heart Team è l'espressione di questa intesa. Le caratteristiche dell'Heart Team, intese come figure professionali che lo compongono, devono essere funzionali all'istituzione in cui opera e dinamiche all'esigenza dei pazienti. Per i Centri cardiologici che non dispongono di cardiocirurgia in sede il lavoro in Rete e il supporto tecnologico di comunicazione avanzata (trasferimento di immagini, teleconferenze, ecc.) devono essere potenziati per garantire

uniformità di trattamento. La finalità dell'Heart Team non è solo quella di discutere con il cardiocirurgo se il paziente ha o non ha indicazioni al BPAC ma di stabilire:

- la stratificazione prognostica e la risoluzione dei sintomi;
- gli aspetti tecnici (sono vasi idonei al BPAC? Una o due mammarie? On o off-pump? Quanto sarà lunga la circolazione extracorporea?);
- tempo d'attesa: non dovrebbe superare le 2 settimane per i pazienti con angina in CCS 3, malattia del tronco comune o equivalenti, coronaropatia trivasale, funzione ventricolare sinistra depressa. Per tutti gli altri casi l'intervento dovrebbe essere effettuato entro un massimo di 6 settimane.

Solo dopo questo percorso e la conferma che il paziente è d'accordo con l'indicazione si può procedere all'inserimento in lista d'attesa per BPAC.

3.6 Rivascolarizzazione miocardica versus terapia medica

La rivascolarizzazione miocardica non deve essere intesa come alternativa alla terapia medica ottimale ma, quando indicata, parte integrante del trattamento globale del paziente affetto da cardiopatia ischemica cronica con l'obiettivo di migliorarne ulteriormente la prognosi e/o i sintomi. La decisione sul singolo paziente potrà essere presa soltanto dopo aver considerato una serie di elementi importanti come la gravità dei sintomi, la funzione ventricolare sinistra, l'estensione dell'ischemia inducibile, la diffusione e il significato funzionale della coronaropatia e le reali possibilità tecniche di rivascolarizzazione.

3.7 In quali pazienti la rivascolarizzazione può migliorare la prognosi?

Il tema è complesso in quanto la maggioranza delle evidenze disponibili derivano dai trial randomizzati effettuati negli anni '70-'80, epoca nella quale sia la terapia medica che le tecniche di rivascolarizzazione erano ben diverse da quelle attuali. Inoltre, a causa dei criteri di esclusione, le popolazioni arruolate presentavano generalmente un profilo di rischio non particolarmente alto, diversamente dai pazienti che devono essere affrontati nel "mondo reale". Un ulteriore elemento confondente era il frequente crossover di pazienti randomizzati a terapia medica ottimale vs rivascolarizzazione, rendendo difficile l'interpretazione dei risultati finali. Tenendo in mente queste premesse, l'indicazione alla rivascolarizzazione ai fini di miglioramento prognostico nel singolo paziente potrà basarsi esclusivamente sui dati strumentali relativi all'anatomia coronarica, alla funzionalità ventricolare sinistra e all'estensione dell'area ischemica. Per quanto riguarda la sintomatologia, non sono disponibili dati solidi a supporto o meno della rivascolarizzazione finalizzata al miglioramento prognostico.

3.7.1 Stenosi >50% del tronco comune della coronaria sinistra

Negli studi di confronto fra terapia medica e BPAC^{229,230}, il beneficio prognostico della rivascolarizzazione era talmente evidente da far diventare questa condizione anatomica un'indicazione assoluta alla rivascolarizzazione. Le evidenze più recenti dimostrano che la valutazione angiografica delle stenosi di entità <90% si discosta spesso dal loro significato funzionale il quale, se misurato con la FFR, sembra essere quello che correla meglio con la prognosi²⁰⁰. Per questo motivo nelle più recenti

linee guida europee sulla gestione dell'angina stabile⁵ e sulla rivascularizzazione¹⁴⁰, pur mantenendo la raccomandazione IA alla rivascularizzazione in presenza di una stenosi del tronco comune >50%, si fa esplicito riferimento alla necessità di valutare con FFR il significato funzionale delle stenosi <90%.

3.7.2 Malattia multivasale

Le evidenze derivanti da studi di confronto fra BPAC e terapia medica^{221,231-233} hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza in pazienti rivascularizzati solo se affetti da malattia trivasale o bivasale con il coinvolgimento dell'arteria discendente anteriore prossimale. In questi studi il beneficio prognostico era più evidente se la malattia multivasale era associata a disfunzione ventricolare sinistra o ad angina pectoris di grado severo. In anni più recenti soltanto uno studio, il MASS II (Second Medical, Angioplasty, or Surgery Study), ha confrontato la terapia medica ottimale con BPAC (e PCI) in pazienti stabili con la funzione ventricolare sinistra conservata e affetti da malattia bi- o trivasale (in oltre il 90% era coinvolta la discendente anteriore prossimale) confermando il beneficio prognostico della rivascularizzazione, in particolare con BPAC²³⁴. La raccomandazione delle linee guida europee per la rivascularizzazione in pazienti affetti da malattia multivasale con ridotta funzione ventricolare sinistra o scompenso è di classe IA¹⁴⁰, sempre comprovata dalla valutazione con FFR che deve essere <0.80 nelle stenosi angiograficamente <90%.

3.7.3 Stenosi dell'arteria discendente anteriore prossimale

La presenza di una stenosi critica al tratto prossimale della discendente anteriore è prognosticamente sfavorevole, ma pochi sono gli studi disegnati per testare il beneficio della rivascularizzazione in questo contesto. Lo studio randomizzato MASS²³⁵, disegnato per confrontare l'impatto prognostico della rivascularizzazione con BPAC vs PCI vs terapia medica ottimale in pazienti con stenosi isolata prossimale della discendente anteriore, non ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza, anche se la rivascularizzazione chirurgica ha ridotto significativamente l'incidenza di eventi combinati (morte, IM e angina). Lo studio era di dimensioni relativamente piccole e le linee guida europee fanno riferimento ad altri studi^{221,234,236,237} per conferire la raccomandazione IA alla rivascularizzazione in questo sottogruppo di pazienti¹⁴⁰.

3.7.4 Disfunzione ventricolare sinistra

Come evidenziato fin dai primi studi sulla rivascularizzazione, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra identifica i pazienti che meglio si possono giovare della rivascularizzazione miocardica^{221,232-235}. In particolare, una FE fra 35% e 49% in pazienti con malattia trivasale si associa al massimo beneficio prognostico ottenibile con la rivascularizzazione²³⁸. In uno studio più recente ed effettuato in pazienti con FE 35%, la rivascularizzazione chirurgica confrontata con la terapia medica ottimale ha ridotto significativamente la mortalità cardiovascolare ma non quella totale, che risultava significativamente ridotta soltanto in analisi "by treatment"²²⁸.

3.7.5 Ampia area ischemica (>10% dell'area ventricolare sinistra)

L'estensione dell'area ischemica è generalmente correlata al numero di vasi criticamente stenotici e alle sedi prossimali delle stenosi; non può stupire, di conseguenza, che la rivascu-

larizzazione possa migliorare la prognosi in presenza di un'ampia area ischemica inducibile^{53,193,238,239} e questo vale anche per i pazienti con ischemia silente²³⁸. Nello studio COURAGE, soltanto i pazienti con inducibilità di ischemia coinvolgente >10% del ventricolo sinistro si giovavano dalla rivascularizzazione¹⁹³. Nelle linee guida europee la rivascularizzazione in questi pazienti è una raccomandazione di classe IB¹⁴⁰.

3.7.6 Ultimo vaso pervio ma con stenosi >50%

Non esistono evidenze derivanti da studi clinici, ma questo contesto anatomico sembra essere a rischio talmente alto da meritarsi un'indicazione di classe IC da parte degli estensori delle linee guida¹⁴⁰.

Al di fuori di questi scenari anatomico-funzionali non si è mai riusciti a dimostrare un reale beneficio prognostico della rivascularizzazione rispetto alla terapia medica ottimale.

3.8 In quali pazienti la rivascularizzazione può migliorare la sintomatologia?

Un elemento di relativa novità è la possibilità di valutare il significato funzionale delle stenosi coronariche con la tecnica di FFR durante la coronarografia, che permette di definire meglio i pazienti che possono beneficiare dalla rivascularizzazione: nello studio FAME-2 la rivascularizzazione con PCI delle stenosi con FFR <0.80 si associava ad un beneficio in termini di riduzione delle rivascularizzazioni urgenti dovute alla destabilizzazione clinica²⁴⁰ mentre eventi "hard" (morte e IM) non erano significativamente diversi.

Per quanto riguarda i pazienti che continuano ad accusare sintomi anche in terapia medica ottimizzata, la rivascularizzazione con BPAC o PCI è in grado di migliorare il loro quadro clinico e quindi la loro qualità di vita^{221,241}. In questo contesto, l'indicazione alla rivascularizzazione è una raccomandazione di classe IA nelle più recenti linee guida¹⁴⁰.

In pazienti con stenosi del tronco comune, malattia bi-trivasale e/o con rilevanti comorbidità la decisione sulla modalità della rivascularizzazione, chirurgica vs percutanea o ibrida, va discussa nell'ambito dell'Heart Team con l'obiettivo di concordare il miglior trattamento possibile per il singolo paziente.

Nella Tabella 13 sono sintetizzate le raccomandazioni delle linee guida europee sulla gestione dell'angina stabile⁵ e sulla rivascularizzazione¹⁴⁰.

3.9 Angioplastica coronarica versus bypass aortocoronarico

La strategia ottimale di rivascularizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica non responsiva alla terapia medica o con un'importante estensione dell'area ischemica è stata per anni considerata quella chirurgica. Tuttavia l'arrivo della PCI (in particolare dopo l'avvento degli stent medicati) ha messo in discussione questo concetto.

3.9.1 Gli studi

Più di 20 trial hanno confrontato le due diverse modalità di rivascularizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Gli studi randomizzati in generale hanno dimostrato una sostanziale equivalenza delle due strategie di rivascularizzazione almeno per quanto riguarda l'effetto sulla mortalità. Tuttavia questi studi erano solitamente di dimensioni relativamente piccole e pertanto con limitata potenza di analisi. Prima dell'arrivo degli studi SYNTAX²²⁴ e FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Opti-

Tabella 13. Indicazioni alla rivascularizzazione nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile.

	Classe ^a	Livello ^b
Indicazioni per migliorare la prognosi		
Stenosi del tronco comune >50% ^c	I	A
Stenosi della discendente anteriore prossimale >50% ^c	I	A
Malattia 2-3 vasi con disfunzione VS o SC	I	A
Ultimo vaso con stenosi > 50% ^c	I	C
Ampia area ischemica documentata (>10% del VS)	I	B
Indicazioni per migliorare sintomi refrattari alla terapia medica ottimizzata		
Ogni stenosi >50% correlata alla sintomatologia	I	A

SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolo sinistro.

^aclasse di raccomandazione.^blivello di evidenza.^ccon riserva frazionale di flusso 0.80.Adattata da Montalescot et al.⁵ e Windecker et al.¹⁴⁰.

mal Management of Multivessel Disease)²⁴² le evidenze sembravano limitarsi a supportare l'idea che il beneficio a favore dei pazienti sottoposti a CABG si concentrasse nei pazienti di età >65 anni e nei pazienti diabetici^{243,244}. Più recentemente due importanti studi hanno cambiato le carte in tavola. Lo studio SYNTAX rappresenta senza dubbio il più importante contributo apparso negli ultimi anni^{223,224}. In questo studio 1800 pazienti con malattia coronarica trivasale con o senza coinvolgimento del tronco comune sono stati randomizzati a BPAC o PCI con uno o più stent medicati di prima generazione (Taxus). In media sono state trattate 4 lesioni per paziente. A 1 anno l'endpoint principale (morte, IM, ictus o necessità di nuova rivascularizzazione) si è verificato significativamente più spesso nei pazienti trattati con PCI (BPAC vs PCI: 12.4 vs 17.8%; p<0.002). In particolare va detto che il beneficio si basava principalmente sulla riduzione delle successive rivascularizzazioni (5.9 vs 13.5%; p<0.001), mentre non risultava significativa la riduzione della mortalità e degli infarti. Nello stesso studio è stato trovato un eccesso di ictus non fatali nei pazienti trattati con BPAC (2.2 vs 0.6%; p<0.003). A 5 anni la differenza tra le due strategie è diventata più evidente. L'endpoint principale si è verificato significativamente più spesso nei pazienti trattati con PCI (26.9 vs 37.3%; p<0.001). Va aggiunto che dopo 5 anni il beneficio non si basava più solo sulla riduzione delle successive rivascularizzazioni ma diventava significativa anche la riduzione degli infarti (3.8 vs 9.7%; p<0.001), mentre non risultava significativa la riduzione della mortalità ed era non più significativo l'eccesso di ictus. Tecnicamente nello studio SYNTAX non è stato possibile dichiarare che la PCI era non inferiore al BPAC, e da questo punto in poi tutte le ulteriori analisi sono da considerare come osservazionali e al massimo generatrici di ipotesi. Tuttavia, un particolare beneficio a favore del BPAC è sembrato emergere nei 1095 pazienti con coronaropatia trivasale, nei quali è emersa una significativa riduzione della mortalità (BPAC vs PCI: 9.2 vs 14.6%; p<0.001), degli infarti e della necessità di rivascularizzazione senza un consensuale incremento di ictus. Inoltre, all'interno dello studio è stato possibile costruire uno score che sembra essere di aiuto nella scelta della migliore strategia di rivascularizzazione. In particolare i pazienti con score

alto o intermedio sembrano giovare maggiormente del BPAC, mentre nei pazienti del terzile a più basso rischio (SYNTAX score <23) le due modalità di rivascularizzazione sembrano equivalenti. In controtendenza sono invece risultati i risultati nei pazienti con stenosi del tronco comune non associata a coronaropatia trivasale, dove la rivascularizzazione chirurgica non ha ridotto la mortalità né gli infarti, ma solo la necessità di rivascularizzazione. Due metanalisi sono arrivate a conclusioni opposte^{245,246}. La prima, includendo 4 trial per un totale di 1611 pazienti conclude che la PCI si associa ad un aumento non significativo degli eventi a 1 anno (effetto trainato dall'aumento della necessità di ulteriori procedure di rivascularizzazione solo parzialmente controbilanciato dalla significativa riduzione del rischio di ictus). La seconda, pubblicata nel 2013, ha incluso 11 148 pazienti trattati con PCI ed impianto di stent medicato o con BPAC arruolati in 4 studi randomizzati e in 23 registri. I risultati di questa metanalisi evidenziano un significativo beneficio della PCI a 30 giorni, che sembra ancora presente a 1 anno per poi invertirsi a favore del BPAC a 5 anni. Quella che rimane sempre significativa è la riduzione del rischio di ictus nei pazienti trattati con PCI.

Lo studio FREEDOM ha incluso 1900 pazienti con diabete e coronaropatia multivasale, randomizzati a CABG o PCI con impianto di stent medicato²⁴². I risultati a 5 anni hanno evidenziato una significativa riduzione dell'endpoint primario nei pazienti trattati con BPAC (BPAC vs PCI: 18.7 vs 26.6%; p<0.005). Anche in questo studio i pazienti trattati con BPAC hanno avuto un eccesso significativo di ictus (5.2 vs 2.4%; p<0.03).

3.9.2 I registri

I dati dei registri raccontano un'altra storia. Prima dell'avvento degli stent di seconda generazione supportavano la superiorità del BPAC sulla PCI e mostravano che il beneficio sulla mortalità associato alla rivascularizzazione chirurgica sembrava allargarsi man mano che aumentava la durata del follow-up²⁴⁷. Più recentemente è stato pubblicato uno studio che ha confrontato l'outcome di quasi 20 000 pazienti con coronaropatia multivasale accoppiati mediante propensity score, trattati con BPAC o PCI con impianto di stent medicato di seconda generazione (everolimus)²⁴⁸. A circa 3 anni non era emersa alcuna differenza nella mortalità (PCI vs BPAC 3.1 vs 2.9%; p=0.50), ma solo un aumento significativo nei pazienti trattati con PCI del rischio di IM (1.9 vs 1.1% per anno; HR 1.51; IC 95% 1.29-1.77; p<0.001) e della necessità di nuove rivascularizzazioni (7.2 vs 3.1% per anno; HR 2.35; IC 95% 2.14-2.58; p<0.001). Tutto questo beneficio era controbilanciato dalla significativa riduzione del rischio di ictus nei pazienti trattati con PCI (0.7 vs 1.0% per anno; HR 0.62; IC 95% 0.50-0.76; p<0.001). Interessante notare che l'eccesso di infarti sembra concentrarsi nel sottogruppo di pazienti trattati con PCI in cui non è stato possibile eseguire una rivascularizzazione completa (p di interazione <0.02). La mancanza di un'evidenza di beneficio sulla mortalità rimette quindi tutto in discussione.

3.9.3 Le linee guida

Le linee guida ESC sulla rivascularizzazione miocardica nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica hanno fatto proprie le conclusioni dello studio SYNTAX e su tali basi hanno ristretto le indicazioni alla PCI e allargato le raccomandazioni per il BPAC. Nella revisione del 2014, infatti, le linee guida europee assegnano un'indicazione più forte al BPAC nei pazienti con coro-

naropatia trivasale, nei pazienti con coronaropatia bivasale con coinvolgimento della discendente anteriore prossimale e nei casi con stenosi del tronco comune associato a SYNTAX score >22. L'indicazione è invece simile nei pazienti con stenosi del tronco comune con SYNTAX score basso e nei pazienti con coronaropatia monovasale con coinvolgimento della discendente anteriore prossimale. Gli unici pazienti per cui c'è un'indicazione preferenziale alla PCI sono i pazienti con coronaropatia mono- o bivasale senza coinvolgimento della discendente anteriore prossimale. Degno di nota il fatto che la PCI è considerata controindicata nei pazienti con stenosi del tronco comune con SYNTAX score >32 e nei pazienti con coronaropatia trivasale con SYNTAX score >22¹⁴⁰. Da sottolineare che le ultime linee guida ESC risalgono al 2014 e il registro BPAC vs PCI con stent di seconda generazione è stato invece pubblicato nel 2015.

In conclusione, l'approccio alla rivascolarizzazione chirurgica o percutanea nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile sta progressivamente cambiando negli ultimi anni, e mostra un trend verso la riduzione delle PCI e un aumento dei casi sottoposti a BPAC. Questa tendenza potrebbe invertirsi con l'adozione allargata degli stent di seconda generazione. Gli studi in corso (principalmente lo studio ISCHEMIA) e gli studi con gli stent medicati moderni potranno cercare di invertire questa tendenza.

4. PARTICOLARI POPOLAZIONI

4.1 Pazienti anziani

I pazienti anziani affetti da cardiopatia ischemica sono in costante progressivo aumento a causa del miglioramento della qualità delle cure e dell'allungamento dell'aspettativa di vita. Prova ne è il fatto che, mentre si assiste ad una progressiva riduzione di incidenza della malattia coronarica, la prevalenza della stessa aumenta inesorabilmente¹⁴. La malattia coronarica è dunque particolarmente comune nell'anziano e richiede specifiche attenzioni e accorgimenti. In questa popolazione la malattia coronarica tende ad essere più aggressiva e diffusa ed è più comune la disfunzione sistolica.

Studi epidemiologici hanno mostrato che la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare continua a svolgere un'influenza sfavorevole anche in età avanzata¹. Peraltro i trattamenti farmacologici e non farmacologici devono tener conto delle specificità del soggetto anziano. Queste includono aspetti relativi all'aderenza e persistenza alle cure, specie di fronte alla contemporanea assunzione di più prodotti insieme, alle comorbilità, spesso più frequenti nell'anziano, ed infine alle ragionevoli aspettative di interventi o scelte testate su soggetti spesso molto più giovani⁵.

L'età rappresenta un fattore di rischio potente ed indipendente per lo sviluppo di eventi cardiovascolari. L'attenzione alla correzione degli stili di vita mantiene quindi la sua importanza anche nel paziente anziano. Gli effetti negativi del fumo di sigaretta, della sedentarietà, dell'alimentazione, come anche lo sviluppo del diabete sono campi di intervento sui quali è necessario agire con misure specifiche. Queste devono essere ovviamente adattate al singolo soggetto privilegiando la sospensione del fumo, l'attività fisica continuativa e una dieta povera di grassi e ricca di frutta e verdura. La dislipidemia del paziente con malattia coronarica richiede il rispetto dei medesimi target che nei pazienti giovani e l'impiego delle statine deve essere raccomandato di conseguenza.

Anche i valori di PA devono essere presidiati con molta attenzione. In linea generale i benefici rilevati riducendo i valori pressori nei soggetti giovani sono attesi anche nella popolazione anziana. Tuttavia, sebbene le linee guida raccomandino di mantenere valori di PA sistolica <140 mmHg e di PA diastolica <90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi, non esistono evidenze specifiche relativamente ai soggetti anziani. In costoro esistono dati solo per valori di PA sistolica <160 mmHg. In ogni caso, valori di PA sistolica <140 mmHg e di PA diastolica <90 mmHg, come indicato nelle precedenti raccomandazioni dell'ESC, non sono stati confermati nelle linee guida più recenti. Valori più bassi potrebbero addirittura essere pericolosi.

In questi pazienti le linee guida raccomandano in special modo la vaccinazione antinfluenzale annuale per i pazienti anziani con malattia coronarica cronica²⁴⁹.

Per quanto riguarda la terapia antiaggregante, le attuali raccomandazioni suggeriscono un utilizzo analogo a quello della popolazione più giovane con la sola cautela di una maggiore attenzione alla lesività gastrica dell'ASA e ai maggiori rischi di sanguinamento in questa popolazione.

Per quel che riguarda la terapia dell'angina e dell'ischemia nel paziente anziano, il trattamento è simile a quello del paziente giovane con la differenza che la probabilità di avere effetti collaterali, effetti indesiderati o complicanze è maggiore. Pertanto, il trattamento interventistico è gravato da una maggiore incidenza di nefropatia da mezzo di contrasto e sanguinamenti. Dovendo assumere DAPT, occorre ricordare come i pazienti anziani vanno più frequentemente incontro a sanguinamenti e come spesso la coesistenza o la comparsa di fibrillazione atriale rende necessario utilizzare contemporaneamente degli anticoagulanti. Nella scelta di come rivascolarizzare, l'età può giocare un ruolo decisivo. Spesso i pazienti anziani vengono avviati a PCI piuttosto che a BPAC. Anche la scelta del tipo di stent da usare è fonte di dibattito.

Esiste dimostrazione di come la terapia interventistica possa migliorare i sintomi e la qualità di vita rispetto alla sola terapia medica. Nello studio TIME (Trial of Invasive versus Medical therapy in the Elderly)²⁵⁰ al follow-up a 6 anni i pazienti trattati con PCI al primo anno avevano un beneficio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia medica.

Riguardo alla terapia medica nell'anziano non sono necessari accorgimenti particolari rispetto ai soggetti più giovani nell'impiego dei farmaci più comuni. Per ciò che riguarda i farmaci più moderni sia la ranolazina che l'ivabradina si sono dimostrate sicure ed efficaci anche nell'anziano alle dosi raccomandate, prestando cautela nei soggetti con insufficienza renale grave.

4.2 Donne

La popolazione femminile presenta un ritardo da 10 a 20 anni rispetto alla popolazione maschile nell'esordio clinico della malattia coronarica²⁵¹. Tuttavia nei paesi in via di sviluppo questo ritardo risulta attenuato e le donne asiatiche presentano un esordio della malattia più precoce rispetto alle popolazioni occidentali²⁵². Recentemente è stato messo in evidenza come le differenze nella storia naturale della malattia fra i due sessi non siano del tutto ascrivibili alle differenze di età²⁵³. Vi sono evidenze nelle donne di una maggiore ipercoagulabilità, una disfunzione endoteliale più diffusa e vasi più piccoli, tutte condizioni che possono provocare manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica non correlate al classico quadro coronarico di stenosi-ostruzione, ulteriormente influenzato da

fattori ormonali e genetici. Tuttavia va riconsiderata l'opinione che la malattia coronarica femminile sia anatomicamente meno severa di quella maschile. Nello studio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) nel gruppo di pazienti valutate mediante ecografia intravascolare la presenza di malattia aterosclerotica è stata documentata nell'80% circa dei casi, insieme al rimodellamento positivo del vaso²⁵⁴.

Le donne hanno un maggior tasso di complicanze intraspedaliere in corso di SCA²⁵⁵. La presentazione clinica delle forme acute è più frequentemente in forma di angina instabile rispetto all'IM con o senza soprasslivellamento del tratto ST. Inoltre la maggiore incidenza di depressione, che aumenta le complicanze nel post-infarto ed è più frequente nel sesso femminile, contribuisce al peggioramento della prognosi. Nei confronti dei fattori di rischio le donne presentano una maggiore difficoltà a smettere di fumare e una maggiore tendenza alle recidive rispetto agli uomini²⁵⁶.

Si è molto dibattuto sulla possibilità che la terapia sostitutiva ormonale potesse migliorare la prognosi della cardiopatia ischemica cronica nella donna. Nello studio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention)²⁵⁷ la terapia sostitutiva era in grado di modificare favorevolmente il profilo lipidico. Nello studio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), di tipo prospettico, la terapia sostitutiva determinava un miglioramento della mortalità nei primi 2 anni e un peggioramento nei due successivi con un effetto neutro conclusivo²⁵⁸.

Le popolazioni femminili hanno una maggiore probabilità di non riuscire a seguire una terapia ottimizzata ed hanno una maggiore incidenza di complicanze in corso di procedure invasive e di BPAC²⁵⁹.

4.3 Diabetici

I pazienti diabetici rappresentano una popolazione ad elevato rischio cardiovascolare, la cui prognosi cardiovascolare rispetto ai pazienti non diabetici è peggiore. Riguardo alle strategie di rivascularizzazione, lo studio BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)²⁶⁰ ha confrontato BPAC e/o PCI con terapia medica ottimizzata vs la sola terapia medica ottimizzata in pazienti con coronaropatia stabile, senza evidenziare la superiorità di nessuna delle due strategie. In particolare, nei pazienti assegnati a PCI non si è riscontrata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nell'outcome primario, rappresentato da morte per tutte le cause, né in quello secondario rappresentato da morte cardiovascolare, IM e ictus non fatali, mentre in quelli assegnati a BPAC la procedura di rivascularizzazione si è dimostrata migliore rispetto alla sola terapia medica ottimizzata. Va ricordato, tuttavia, che il 42% dei pazienti assegnati alla sola terapia medica ottimizzata è stato successivamente sottoposto a procedura di rivascularizzazione. In questo studio, inoltre, non si sono dimostrate differenze significative tra una terapia ipoglicemizzante basata su farmaci insulino-sensibilizzanti e la terapia insulinica. In riferimento al confronto tra BPAC e PCI nei pazienti diabetici, quasi tutti gli studi riportano la superiorità di BPAC vs PCI^{223,242,243,261,262}, con la significativa limitazione che in quasi tutti gli studi sono stati utilizzati stent metallici e/o stent medicati di prima generazione, benché recenti metanalisi non forniscano robuste evidenze su benefici degli stent medicati vs stent metallici in pazienti con diabete²⁶³. L'uso di stent medicati vs stent metallici, infatti, riduce il rischio di restenosi²⁶⁴ senza modificare la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause²⁶⁵.

La rivascularizzazione mediante BPAC determina una significativa riduzione del rischio di morte cardiovascolare e IM non fatale, mentre comporta un aumento dell'incidenza di ictus non fatale rispetto alla rivascularizzazione mediante PCI.

4.4 Pazienti con insufficienza renale cronica

Tra le comorbilità più importanti l'IRC costituisce una delle più comuni e con ricadute gestionali spesso complesse. L'IRC è presente nel 20% circa dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica. A sua volta una cardiopatia ischemica cronica è molto frequente nei pazienti con insufficienza renale. L'IRC rappresenta di per sé una condizione che individua soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause^{1,5}. Il ruolo prognostico sfavorevole dell'IRC è proporzionale alla riduzione dell'eGFR con il rischio più alto attribuito a coloro con eGFR <15 ml/min/1.73 m² o in dialisi dove la mortalità aumenta di 5 volte nei pazienti con malattia renale terminale²⁶⁶. I soggetti con IRC spesso sono anche ipertesi, affetti da dislipidemia e sono anche diabetici. Tutti questi fattori insieme promuovono un'aterosclerosi particolarmente aggressiva ed accelerata; infatti la funzione renale ha uno stretto rapporto con lo sviluppo della malattia coronarica. Nelle fasi avanzate di IRC sono particolarmente comuni le calcificazioni vascolari a testimonianza dell'importante presenza di mediatori dell'infiammazione e di fattori che promuovono la deposizione di calcio nei vasi. Nell'IRC è di norma presente una dislipidemia mista (valori elevati di C-LDL e trigliceridi, valori ridotti di HDL). La terapia con statine migliora l'outcome nei pazienti con IRC negli stadi 2 e 3 e rallenta la progressione della malattia.

Il paziente con IRC e cardiopatia ischemica cronica possiede alcune peculiarità che vanno dalla necessità di una specifica cautela nell'impiego di test con mezzi di contrasto iodati per evitare lo sviluppo di nefropatia da mezzo di contrasto e nell'attenzione all'adattamento delle dosi in rapporto alla riduzione del filtrato urinario per i farmaci a prevalente escrezione renale. Di norma i trattamenti da utilizzare nei soggetti con IRC e cardiopatia ischemica cronica sono i medesimi della restante popolazione senza malattia renale.

Data l'aggressività dell'aterosclerosi in questi pazienti, il trattamento dei fattori di rischio deve essere particolarmente intensivo. In particolare, è necessario rispettare i target lipidici e pressori raccomandati. Le statine sono generalmente ben tollerate nell'IRC di stadio 1-2 mentre occorre scegliere statine con escrezione renale minima nelle forme più avanzate. Nel recente studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) l'associazione simvastatina-ezitimibe si è dimostrata efficace e sicura nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti in dialisi o con varia gravità di insufficienza renale²⁶⁷.

Riguardo alla terapia medica non vi sono specifiche raccomandazioni se non quelle di adattare il dosaggio al grado di funzionalità renale. I dati sull'impiego dei nuovi farmaci antianginosi nei soggetti con IRC avanzata sono scarsi e in genere se ne raccomanda cautela nell'IRC avanzata. Nel caso della ranolazina la Food and Drug Administration raccomanda un periodico controllo dell'eGFR nell'IRC moderata/severa²⁶⁸.

I dati riguardo al trattamento con rivascularizzazione appaiono controversi. In generale il BPAC comporta maggiore mortalità periprocedurale, maggior probabilità di ingresso in dialisi dei pazienti con IRC ma anche migliore outcome a lungo termine rispetto al trattamento con PCI^{269,270}.

4.5 Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

La cardiopatia ischemica cronica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono due condizioni che si ritrovano spesso associate, anche perché condividono due importantissimi fattori di rischio (età e fumo). Inoltre la presenza di pneumopatia cronica è inclusa in tutti i maggiori score di rischio per la stratificazione dei pazienti con cardiopatia ischemica (EuroSCORE, SYNTAX, STS). Nonostante ciò, l'interazione tra BPCO e cardiopatia ischemica cronica è stata raramente indagata in modo sistematico e prospettico. Dai dati disponibili, si evince in maniera chiara che le cause di morte nei pazienti con BPCO sono molto spesso cardiovascolari. Nello studio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) il 27% dei decessi è stato per cause cardiovascolari²⁷¹. Inoltre anche la morbilità cardiovascolare nei pazienti affetti da BPCO è molto alta. Nel Lung Health Study, su 6000 pazienti, il 58% dei ricoveri è stato dettato da cause cardiovascolari²⁷². Nello stesso studio è stata osservata una correlazione tra funzionalità polmonare e rischio di morte cardiovascolare, documentando che, per ogni 10% di calo del volume espirato forzato nel primo secondo (FEV1), il rischio di morte per cause cardiache sale del 30%. Dall'altra parte è noto che la presenza di BPCO è stata dimostrata essere un fattore di rischio indipendente nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica causando una prognosi peggiore nei pazienti con IM, in quelli trattati con PCI e BPAC. In una serie di quasi 11 000 pazienti trattati con PCI la presenza di BPCO si dimostrava predittore indipendente di mortalità sia durante la fase ospedaliera (HR 2.51, IC 95% 1.45-4.35; $p < 0.001$) che alla fine del follow-up di 3 anni (HR 2.18, IC 95% 1.81-2.56; $p < 0.0001$)²⁷³. In una serie di 13 337 pazienti trattati con BPAC in Inghilterra e seguiti per un follow-up mediano di 7 anni²⁷⁴, sia la BPCO che la malattia polmonare restrittiva o mista sono risultate predittori indipendenti di mortalità a lungo termine. In particolare, la malattia polmonare di tipo restrittivo sembra essere quella a prognosi peggiore. Tuttavia lo stesso studio evidenziava che i pazienti con BPCO anche di grado severo avevano una prognosi a lungo termine relativamente buona, pertanto a questi pazienti non dovrebbe essere negata la possibilità di una rivascolarizzazione chirurgica. Per quanto riguarda la terapia cronica va ricordato che i betabloccanti cardioselettivi un tempo erano considerati controindicati nei pazienti con BPCO per il timore che peggiorassero il quadro a causa del broncospasmo che inducono. Studi di registro più recenti sono invece giunti alla conclusione opposta, mostrando addirittura un aumento della sopravvivenza nei pazienti con BPCO e cardiopatia ischemica trattati con betabloccanti cardioselettivi²⁷⁴. Analoghi risultati sono stati ottenuti con i farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina²⁷⁵ e le statine²⁷⁶, che, oltre a ridurre la mortalità, si sono dimostrati anche capaci di rallentare il declino della funzione polmonare.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by

representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.

2. Marzilli M, Bairey Merz CN, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol* 2012;60:951-6.

3. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner TV, Kennedy JW. Comparison of 15-year

survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1000-9.

4. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina - results from the Euro Heart Survey of stable an-

5. RIASSUNTO

La cardiopatia ischemica cronica rappresenta una realtà clinica epidemiologicamente rilevante, in continua espansione a seguito dell'allungamento della vita media; è una patologia fortemente correlata all'età e al miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle terapie farmacologiche e non farmacologiche.

Nella definizione della cardiopatia ischemica cronica rientrano presentazioni cliniche e quadri anatomici abbastanza eterogenei, che rendono complesso l'inquadramento della patologia. Pertanto, è necessario che gli interventi siano graduati in funzione del profilo di rischio del paziente. A questo scopo, sono state riviste le flowchart di appropriatezza diagnostica e terapeutica, sulla base della disponibilità di dati, emersi da recenti studi, che hanno puntualizzato il ruolo di alcuni farmaci e hanno aperto la strada verso nuovi scenari diagnostici e terapeutici. Si è dedicata, inoltre, molta attenzione agli interventi non farmacologici, ribadendo l'importanza degli interventi su fumo, attività fisica e alimentazione. È stata sottolineata l'importanza dell'aderenza alla terapia, vero fattore di rischio emergente.

Parole chiave. Angioplastica coronarica; Cardiopatia ischemica cronica; Interventi sullo stile di vita; Terapia farmacologica.

6. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Alunni Gianfranco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Caldarola Pasquale, Capecci Alessandro, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cicini Maria Paola, Clerico Aldo, D'Agostino Carlo, De Luca Leonardo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Tano Giuseppe, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Giardina Achille, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Macera Francesca, Marini Marco, Mascia Franco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Mininni Nicola, Molon Giulio, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Murrone Adriano, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Oreglia Jacopo, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Roncon Loris, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scalvini Simonetta, Scherillo Marino, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Themistoclakis Sakis, Ugucioni Massimo, Urbinati Stefano, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio.

- gina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-7.
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
 6. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
 7. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130:1749-67.
 8. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:1-188.
 9. Kaul P, Naylor CD, Armstrong PW, Mark DB, Theroux P, Dagenais GR. Assessment of activity status and survival according to the Canadian Cardiovascular Society angina classification. *Can J Cardiol* 2009;25:225-31.
 10. Oldridge N, Höfer S, McGee H, Conroy R, Doyle F, Saner H; HeartQoL Project Investigators. The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:90-7.
 11. Bolognese L, De Luca L, Fattiroli F, Valle R. La cardiopatia ischemica cronica: il problema della valutazione dei sintomi. Una proposta dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). *G Ital Cardiol* 2013;14:155-63.
 12. Seccareccia F, D'Errigo P, Maraschini A, Casali G, Rosato S, Badoni G; Gruppo di Lavoro dello Studio Mattone Outcome-BYPASS. Lo studio Mattone Outcome-BYPASS: sopravvivenza a breve termine in pazienti sottoposti a intervento di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie italiane. Risultati finali. *G Ital Cardiol* 2011;12:439-49.
 13. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526-36.
 14. Mozaffarian, D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
 15. Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. *Arch Intern Med* 2008;168:1310-6.
 16. Giampaoli S, Vanuzzo D, Gruppo del Progetto Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari - Edizione 2014. *G Ital Cardiol* 2014;15(4 Suppl 1):7S-31S.
 17. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y, et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:344-53.
 18. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-64.
 19. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al.; Second Randomized Intervention Treatment Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-70.
 20. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
 21. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, Wedel H. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Göteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998;244:495-505.
 22. Lipsic E, Asselbergs FW, van der Meer P, et al. Anaemia predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Neth Heart J* 2005;13:254-8.
 23. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;40:17-29.
 24. Jurkovic OT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003;11:2919-35.
 25. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-7.
 26. Ravipati G, Aronow W, Chul A, Sujata K, Saulle LN, Weiss BA. Association of hemoglobin A1c level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;7:968-9.
 27. O'Donnell J, Elosua R. Cardiovascular risk factors: insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:299-310.
 28. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
 29. Urbanati S, Olivari Z, Gonzini L. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1548-56.
 30. Berton G, Cordiano R, Cavuto F, Giacomini G, De Toni R, Palatini P. Predictors of ten-year event-free survival in patients with acute myocardial infarction (from the Adria, Bassano, Conegliano, and Padova Hospitals [ABC] study on myocardial infarction). *Am J Cardiol* 2012;109:966-75.
 31. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE. L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acute delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.
 32. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al.; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
 33. Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, et al. Severity of heart failure, treatments, and outcomes after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1702-10.
 34. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:13-20.
 35. Thune JJ, Signorovitch JE, Kober L, et al. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:148-53.
 36. Arnold SV, Smolderen KG, Kennedy KF, et al. Risk factors for rehospitalization for acute coronary syndromes and unplanned revascularization following acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001352.
 37. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt BL, et al.; REACH Registry. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695-703.
 38. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after pre-

sentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.

39. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.

40. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-27.

41. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al.; ARTS-II Investigators. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317-26.

42. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al. A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy-Percutaneous Coronary Intervention) risk score. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1108-16.

43. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). *Heart* 2006;92:177-82.

44. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-57.

45. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL, et al.; GISSI-3 Echo Substudy Investigators. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Echo Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1646-53.

46. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003;89:1422-9.

47. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;118:866-72.

48. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-7.

49. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-53.

50. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and

incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875-82.

51. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566-71.

52. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-81.

53. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.

54. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225-34.

55. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-76.

56. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings: results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-60.

57. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1469-75.

58. Mudrick DW, Shah BR, McCoy LA, et al. Patterns of stress testing and diagnostic catheterization after coronary stenting in 250,350 Medicare beneficiaries. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:11-9.

59. Safavi KC, Li SX, Dharmarajan K, et al. Hospital variation in the use of non-invasive cardiac imaging and its association with downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med* 2014;174:546-53.

60. Rossini R, Oltrona Visconti L, Musumeci G, et al. A multidisciplinary consensus document on follow-up strategies for patients treated with percutaneous coro-

nary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:E129-39.

61. Marchese A, Rossini R, Basile M, et al. la posizione della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) sulle indicazioni alla coronarografia nel paziente con angina stabile. *G Ital Cardiol* 2015;16:582-9.

62. Cherubini A, Mureddu GF, Temporelli PL, et al. Approprietezza delle procedure diagnostiche in prevenzione cardiovascolare: di che cosa possiamo fare a meno? *G Ital Cardiol* 2014;15:253-63.

63. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:229-67.

64. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:380-406.

65. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94.

66. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-471.

67. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750-8.

68. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.

69. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, et al. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2382-7.

70. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.

71. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, et al. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2010;106:911-6.

72. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al.; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme EUROACTION for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.

73. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD003999.

74. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-22.

75. Trichopoulos A, Bamia C, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol* 2007;22:871-81.

76. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.

77. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause

mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986;314:605-13.

78. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.

79. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.

80. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-401.

81. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996;276:205-10.

82. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999;99:963-72.

83. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1244-53.

84. United Nations. 2011 High level meeting on prevention and control of non-communicable diseases. General Assembly. New York, NY: United Nations, 2011.

85. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-5.

86. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;46:760-5.

87. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291-7.

88. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-54.

89. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040-2.

90. Diabetes Control and Complications

Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1990;13:427-33.

91. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

92. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

93. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.

94. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.

95. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.

96. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

97. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.

98. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.

99. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data of one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.

100. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual vs tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.

101. Rebollo G, Angeli F, de Simone G, et al. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.

- 102.** Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003;108:684-90.
- 103.** Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 104.** Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al.; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-9.
- 105.** Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434-506.
- 106.** Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010;123:719-26.
- 107.** Angeli F, Reboli G, Verdecchia P. Hypertension and the J-curve phenomenon: implications for tight blood pressure control. *Hypertens Res* 2013;36:109-11.
- 108.** PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-17.
- 109.** PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- 110.** Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al.; PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
- 111.** Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-88.
- 112.** Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
- 113.** Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102:1503-10.
- 114.** Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al.; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
- 115.** Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
- 116.** Messerli FH, Mancina G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.
- 117.** Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b16652009.
- 118.** Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1998-2038.
- 119.** Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- 120.** Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 121.** Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- 122.** The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- 123.** Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 124.** LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- 125.** Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- 126.** Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008;118:1785-92.
- 127.** Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 128.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- 129.** Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- 130.** Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. 19 giugno 2014. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota13_GU156_08072014.pdf [ultimo accesso 20 giugno 2016].
- 131.** Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
- 132.** Catapano AL, Averna M, Faggiano P, Novo S; Federazione Italiana di Cardiologia e Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi, con l'endorsement della European Society of Atherosclerosis e della European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Nuove linee guida americane 2013 ACC/AHA sul trattamento del colesterolo plasmatico per ridurre il rischio cardiovascolare aterosclerotico: confronto con le raccomandazioni ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie. *G Ital Cardiol* 2014;15:19-20.
- 133.** Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:385-92.
- 134.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano

- no RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 135.** Colivicchi F, Gulizia MM, Arca M, et al. Position paper ANMCO: Gestione clinica dell'ipercolesterolemia dopo sindrome coronarica acuta. *G Ital Cardiol* 2016;17:456-61.
- 136.** Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA: Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol* 2016;17(6 Suppl 1):3S-57S.
- 137.** Degli Esposti L, Sangiorgi D, Arca M, Vigna GB, Buda S, Degli Esposti E. Raggiungimento del target terapeutico nei soggetti avviati al trattamento con statine in pratica clinica. Risultati dallo studio STAR (Statins Target Assessment in Real practice). *Monaldi Arch Chest Dis* 2011;76:160-7.
- 138.** Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-22.
- 139.** Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. Secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124:2458-73.
- 140.** Windecker S, Kolh P, Alfonso F, 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.
- 141.** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 142.** CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 143.** Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-32.
- 144.** Caporale R, Geraci G, Gulizia MM, et al. Documento di consenso ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH: Approccio clinico pretrattamento farmacologico in pazienti candidati a procedure di rivascularizzazione miocardica. *G Ital Cardiol* 2016;17:462-91.
- 145.** Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- 146.** Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1092-102.
- 147.** Colombo A, Chieffo A, Frasher A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086-97.
- 148.** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
- 149.** Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-64.
- 150.** Bonaca M, Deepack L, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- 151.** Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior MI: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2016;37:1133-42.
- 152.** O'Donogue ML, Bonaca MP, Magnani G, et al. The efficacy and safety of ticagrelor in women versus men with a prior myocardial infarction: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial [abstract]. *Eur Heart J* 2015;36(Suppl 1):549.
- 153.** Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Ticagrelor 60 mg twice-daily provides effective platelet inhibition in patients with prior myocardial infarction: the PEGASUS-TIMI 54 platelet function substudy [abstract]. *Eur Heart J* 2015;36(Suppl 1):549.
- 154.** Magnani G, Sabatine MS, Bhatt DL, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. [abstract]. *Eur Heart J* 2015;36(Suppl 1):520.
- 155.** Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
- 156.** Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50 trial. *Circulation* 2015;131:1047-53.
- 157.** Bohula EA, Aylward PE, Bonaca MP, et al. Efficacy and safety of vorapaxar with and without a thienopyridine for secondary prevention in patients with previous myocardial infarction and no history of stroke or transient ischemic attack: results from TRA 2P-TIMI 50. *Circulation* 2015;132:1871-9.
- 158.** Tricoci P, Lokhnygina Y, Huang Z, et al. Vorapaxar with or without clopidogrel after non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome trial. *Am Heart J* 2014;168:869-77.
- 159.** Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al.; REACH Registry Investigators. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.
- 160.** Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:247-52.
- 161.** Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- 162.** Cucerat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007;28:3012-9.
- 163.** Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al.; OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1431-41.
- 164.** Davies RF, Habibullah H, Klinker P, et al.; CASIS Investigators. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1995;3:619-25.
- 165.** Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (AP-SIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
- 166.** National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline 126: Stable angina: management. last updated December 2012. <https://www.nice.org.uk/>

- guidance/cg126/chapter/1-Guidance [accessed June 20, 2016].
- 167.** Fox K, Ford I, Steg PH, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
- 168.** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
- 169.** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.
- 170.** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- 171.** McAlister FA, Natasha W, Ezekowitz JA, Leung AL, Armstrong PW. Meta-analysis: blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.
- 172.** Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
- 173.** Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al.; RIVER-PCI Investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:136-45.
- 174.** Alexander KP, Weisz G, Prather K, et al. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) trial. *Circulation* 2016;133:39-47.
- 175.** Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al.; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
- 176.** Chaitman BR, Pepine CJ, Skopal J, et al.; CARISA Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe angina. *JAMA* 2004;291:309-16.
- 177.** Ranexa Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf [accessed June 20, 2016].
- 178.** Procoralan Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf [accessed June 20, 2016].
- 179.** Kotseva K, Jennings CS, Turner EL, et al.; ASPIRE-2-PREVENT Study Group. ASPIRE-2-PREVENT: a survey of lifestyle, risk factor management and cardioprotective medication in patients with coronary heart disease and people at high risk of developing cardiovascular disease in the UK. *Heart* 2012;98:865-71.
- 180.** Vedin O, Hagström E, Stewart R, et al. Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:678-85.
- 181.** EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.
- 182.** Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.
- 183.** Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):1245-7.
- 184.** Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.
- 185.** De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Laccaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:684-98.
- 186.** Penning-van Best FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJP, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:154-9.
- 187.** Colivicchi F, Guido V, Ficili S, et al. Withdrawal of statin therapy is associated with an adverse outcome after non-ST elevation acute coronary syndrome [abstract]. *Eur Heart J* 2004;25(Suppl 1):49.
- 188.** Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-57.
- 189.** Colivicchi F, Uguccioni M, Ragonese M, et al. Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetics care clinics in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:176-83.
- 190.** Patel MX, David AS. Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. *Psychiatry* 2004;10:41-5.
- 191.** Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
- 192.** Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011;219:917-24.
- 193.** Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al.; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
- 194.** Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:190-204.
- 195.** Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al.; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.
- 196.** Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
- 197.** De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208-17.
- 198.** Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2017-31.
- 199.** Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641-54.
- 200.** Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2009;120:1505-12.
- 201.** Park SJ, Ahn JM, Pijls NH, et al. Validation of functional state of coronary tandem lesions using computational flow dynamics. *Am J Cardiol* 2012;110:1578-84.

- 202.** Krüger S, Koch KC, Kaumanns I, Merx MW, Hanrath P, Hoffmann R. Clinical significance of fractional flow reserve for evaluation of functional lesion severity in stent restenosis and native coronary arteries. *Chest* 2005;128:1645-9.
- 203.** Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274-81.
- 204.** Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al.; FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1211-8.
- 205.** Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenosis in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-21.
- 206.** Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:307-14.
- 207.** Smilowitz NR, Kirtane AJ, Guiry M, et al. Practices and complications of vascular closure devices and manual compression in patients undergoing elective transfemoral coronary procedures. *Am J Cardiol* 2012;110:177-82.
- 208.** Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606-11.
- 209.** Schulz-Schüpke S, Helde S, Gewalt S, et al.; Instrumental Sealing of Arterial Puncture Site-CLOSURE Device vs Manual Compression (ISAR-CLOSURE) Trial Investigators. Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1981-7.
- 210.** Ward SR, Casale P, Raymond R, Kussmaul WG 3rd, Simpfordorfer C. Efficacy and safety of a hemostatic puncture closure device with early ambulation after coronary angiography. *Angio-Seal Investigators. Am J Cardiol* 1998;81:569-72.
- 211.** Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2009;157:132-40.
- 212.** Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1995-2027.
- 213.** Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:184-91.
- 214.** Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005;26:1402-9.
- 215.** Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-7.
- 216.** Mukherjee D, Moliterno DJ. Effectiveness of PCI for non-acute coronary artery disease. *Lancet* 2009;373:870-2.
- 217.** Rossini R, D'Elia E, Ferrero P. Angina stabile: quello che le linee guida europee dicono e non dicono. *G Ital Cardiol* 2014;15:209-14.
- 218.** Rossini R, Musumeci G, Navarese EP, Tarantini G. Coronary artery disease: to cath or not to cath? When and how best to cath: those are the remaining questions. *Am J Cardiovasc Dis* 2013;3:27-38.
- 219.** Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:195-201.
- 220.** Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-8.
- 221.** Yusuf S, Zucker D, Passamani E, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- 222.** Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-54.
- 223.** Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al.; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
- 224.** Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
- 225.** Kereiakes DJ, Sudhir K, Hermiller JB, et al. Comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients undergoing multilesion and multivessel intervention: the SPIRIT III (A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions - Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1229-39.
- 226.** Park SJ, Ah JM, Kim YH, et al.; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
- 227.** Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:1489-93.
- 228.** Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
- 229.** Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation* 1976;54(6 Suppl):III107-17.
- 230.** Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335-44.
- 231.** Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487-95.
- 232.** Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319:332-7.
- 233.** Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in

- patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-95.
- 234.** Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
- 235.** Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999;100(19 Suppl):II107-13.
- 236.** Dzavik V, Ghali WA, Norris C, et al.; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119-26.
- 237.** Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420-8.
- 238.** Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-43.
- 239.** Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24.
- 240.** De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
- 241.** Purnanani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-90.
- 242.** Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-7.
- 243.** Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA Intern Med* 2014;174:223-30.
- 244.** Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1426-32.
- 245.** Alam M, Huang HD, Shahzad SA, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery disease in the drug-eluting stents era. *Circ J* 2013;77:372-82.
- 246.** Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al.; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
- 247.** Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467-76.
- 248.** Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1213-22.
- 249.** Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8.
- 250.** Pfisterer M; Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.
- 251.** Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995;155:57-61.
- 252.** Kamath SK, Hussain EA, Amin D, et al. Cardiovascular disease risk factors in 2 distinct ethnic groups: Indian and Pakistani compared with American premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:621-31.
- 253.** Leifheit-Limson EC, Spertus JA, Reid KJ, et al. Prevalence of traditional cardiac risk factors and secondary prevention among patients hospitalized for acute myocardial infarction (AMI): variation by age, sex, and race. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:659-66.
- 254.** Bairey Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, et al.; WISE Study Group. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1453-61.
- 255.** Hine C, Fenton S, Hughes AO. Coronary heart disease and physical activity in South Asian women: local context and challenges. *Health Educ J* 1995;54:431-43.
- 256.** Killen JD, Fortmann SP, Newman B, Varady A. Evaluation of a treatment approach combining nicotine gum with self-guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:85-92.
- 257.** Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
- 258.** Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 259.** Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1097-103.
- 260.** Frye RL, August P, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
- 261.** Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry. *Am Heart J* 2012;164:591-9.
- 262.** Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432-40.
- 263.** Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, et al. Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2385-95.
- 264.** Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99:1399-402.
- 265.** Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network metaanalysis. *BMJ* 2008;337:a1331.
- 266.** Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
- 267.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of

TRATTAMENTO DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.

268. US Food and Drug Administration. Ranexa (ranolazine) extended-release tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm229433.htm> [accessed June 20, 2016].

269. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2010;106:348-53.

270. Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:9-18.

271. McGarvey JM, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-5.

272. Curkendall SM, DeLuise C, Jones S, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol* 2006;16:63-70.

273. Selvaray CL, Gurm HS, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005;96:756-9.

274. O'Boyle F, Mediratta N, Chalmers J, et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary

artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:697-703.

275. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with acute myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-8.

276. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554-60.

Documento di consenso ANMCO/SIC. La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale

Nadia Aspromonte¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore),
Andrea Di Lenarda³ (Coordinatore), Andrea Mortara⁴, Ilaria Battistoni⁵, Renata De Maria⁶,
Michele Gabriele⁷, Massimo Iacoviello⁸, Alessandro Navazio⁹, Daniela Pini¹⁰, Giuseppe Di Tano¹¹,
Marco Marini⁵, Renato Pietro Ricci¹, Gianfranco Alunni¹², Donatella Radini³, Marco Metra¹³,
Francesco Romeo¹⁴

¹U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

³S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

⁴U.O. Cardiologia Clinica e Scompenso Cardiaco, Policlinico di Monza, Monza

⁵S.O.D. Cardiologia Ospedaliera-UTIC, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

⁶Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale Ajello c/o Ospedale Vittorio Emanuele I, Castelvetro (TP)

⁸U.O. Cardiologia Universitaria, Ospedale Policlinico, Bari

⁹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile, Guastalla (RE)

¹⁰U.O. Cardiologia Clinica, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

¹¹U.O. Cardiologia, Istituti Ospitalieri, Cremona

¹²Unità Integrata Scompenso Cardiaco, Ospedale di Assisi, Assisi (PG)

¹³Cardiologia, Spedali Civili, Brescia

¹⁴U.O.C. Cardiologia e Cardiologia Interventistica, Policlinico "Tor Vergata", Roma

Revisori del Documento

Pasquale Caldarola, Maria Frigerio, Domenico Gabrielli, Fabrizio Oliva, Vittorio Palmieri, Giovanni Pulignano, Stefano Urbinati

Consensus Document Approval Faculty in Appendice

Changing demographics and an increasing burden of multiple chronic comorbidities in western countries dictate refocusing of heart failure (HF) services from acute in-hospital care to better support the long inter-critical out-of-hospital phases of HF. The needs of the HF population are not adequately addressed by current HF outpatient services, as documented by differences in age, gender, comorbidities and recommended therapies between patients discharged for hospitalized HF and those followed up at HF clinics.

The Working Group on Heart Failure of the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) has drafted a consensus document for the organization of a national HF care network. The aims of this document are to describe tasks and requirements of the different health system points of contact for HF patients, and to define how diagnosis, management and care processes should be documented and shared among healthcare professionals. In this document, HF clinics are classified into three groups: 1) community HF clinics, devoted to the management of stable patients in strict liaison with primary care, regular re-evaluation of emerging clinical needs and prompt treatment of impending destabilizations, 2) hospital HF clinics, that target both new-onset and chronic HF patients for diagnostic assessment, treatment planning and early post-discharge follow-up. They act as main referral for medicine units and community clinics; 3) advanced HF clinics, directed at patients with severe disease or persistent clinical instability, candidates to advanced treatment options such as heart transplant or mechanical circulatory support. These different types of HF clinics are integrated in a dedicated network for the management of HF patients on a regional basis, according to geographic features. By sharing predefined protocols

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Nadia Aspromonte U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Via G. Martinotti 20, 00135 Roma
e-mail: naspromonte@yahoo.it

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

and communication systems, these HF networks integrate multiprofessional providers to ensure continuity of care.

This consensus document is expected to promote a more efficient organization of HF care, in particular for elderly patients and in transition phases from acute to chronic HF, by networking outpatient cardiology offer and primary care.

Key words. Care network; Chronic heart failure; Outpatient clinic.

G Ital Cardiol 2016;17(7-8):570-593

1. Presentazione e finalità del progetto 571

2. Stato dell'arte 572

2.1 Lo scompenso cardiaco: epidemiologia e consumo di risorse 572

2.2 Il valore dell'assistenza cardiologica al paziente con scompenso cardiaco 572

2.3 La gestione del paziente con scompenso cardiaco cronico: Ambulatorio Scompenso e interazione con le cure primarie 573

2.4 Focus sull'esperienza italiana: scompenso cardiaco acuto ospedalizzato e scompenso cardiaco cronico 574

2.5 Il ruolo contemporaneo dell'Ambulatorio Scompenso: evoluzione della specie? 575

2.6 Indagine conoscitiva sull'organizzazione degli Ambulatori Scompenso in Italia: dati preliminari 576

3. La Rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco 578

3.1 Funzioni della rete 578

3.2 Costruzione della Rete 578

3.2.1 Snodo 1 578

3.2.2 Snodo 2 579

3.2.3 Snodo 3 579

3.2.4 Snodo 4 579

3.2.5 Snodo 5 579

3.2.6 Snodo 6 579

3.2.7 Snodo 7 579

3.3 Architettura della Rete 580

3.4 Il percorso del paziente all'interno della Rete 580

3.4.1 Ingresso nella Rete 580

3.4.2 Impostazione del follow-up iniziale 580

3.4.3 Passaggio tra Centri Scompenso con caratterizzazione differente 581

3.5 Organizzazione del servizio 581

3.5.1 Sistemi di comunicazione 581

3.5.2 Competenze professionali e formazione degli operatori 582

3.5.3 Governo della Rete 582

3.5.4 Il percorso diagnostico-terapeutico riabilitativo assistenziale 582

4. Il processo assistenziale ambulatoriale 583

4.1 Documentazione 583

4.2 Procedure e istruzioni operative 583

5. Struttura e organizzazione degli Ambulatori/Centri Scompenso nella Rete 583

5.1 Ambulatorio/Presidio Scompenso territoriale 585

5.1.1 Collocazione 585

5.1.2 Tipologia di paziente eleggibile 585

5.1.3 Requisiti 585

5.1.4 Dotazioni 585

5.1.5 Attività minima (volumi) e personale 585

5.1.6 Competenze 586

5.1.7 Prestazioni 586

5.2 Ambulatorio/Centro Scompenso cardiologico ospedaliero 586

5.2.1 Collocazione 586

5.2.2 Tipologia di paziente eleggibile 586

5.2.3 Requisiti 586

5.2.4 Dotazioni 586

5.2.5 Attività minima (volumi). 587

5.2.6 Personale 587

5.2.7 Competenze 587

5.2.8 Prestazioni 587

5.3 Ambulatorio/Unità Scompenso Avanzato e programma di terapia sostitutiva cardiaca 587

5.3.1 Collocazione 587

5.3.2 Tipologia di paziente eleggibile 587

5.3.3 Requisiti 588

5.3.4 Dotazioni 588

5.3.5 Attività minima (volumi). 588

5.3.6 Personale 588

5.3.7 Competenze 588

5.3.8 Prestazioni 589

6. Riassunto 590

7. Appendice 591

8. Materiale supplementare online 591

9. Bibliografia 591

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
CONFINE	Comorbidities and Outcome in Patients with Chronic Heart Failure: A Study in Internal Medicine Units
DEA	dipartimento d'emergenza-accettazione
EPICAL	Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine
IN-HF	Italian Network on Heart Failure
MAC	macroattività ambulatoriali complesse
MCS	assistenza meccanica al circolo
MMG	medico di medicina generale
PDTRA	percorso diagnostico-terapeutico riabilitativo assistenziale
PS	pronto soccorso
SC	scompenso cardiaco
SIC	Società Italiana di Cardiologia
TEMISTOCLE	Heart Failure Epidemiological Study FADOI-ANMCO in Italian People
UTIC	unità di terapia intensiva cardiologica

1. PRESENTAZIONE E FINALITÀ DEL PROGETTO

Efficienza e sostenibilità dei sistemi sanitari si fondano anche sulla capacità dei professionisti di personalizzare le cure al paziente nel contesto delle prove scientifiche d'efficacia, impiegando le risorse in maniera razionale ed appropriata.

Il contesto epidemiologico dei paesi occidentali, caratterizzato dal crescente invecchiamento delle popolazioni e dall'incremento della multimorbilità e cronicità, impone uno spostamento del baricentro dell'assistenza dall'acuzie alle lunghe fasi intercritiche che il paziente affetto da patologia cronica trascorre al di fuori dell'ospedale, per migliorarne la qualità di vita e garantirne l'empowerment attraverso l'educazione a conoscere e gestire la propria malattia.

Scopo di questo documento è delineare le finalità e le caratteristiche della rete assistenziale per lo scompenso cardiaco (SC), in termini di requisiti e compiti dei diversi punti di contatto con il paziente e di modalità di documentazione e condivisione dei processi di diagnosi, assistenza e cura. Il documento intende armonizzarsi con la ridefinizione operata dal D.M. 70 2/4/2015 degli standard della rete ospedaliera, ove precipuamente opera la Cardiologia italiana, e con il Patto per la Salute 2014-2015 che include il Piano Nazionale delle Cronicità.

Questo documento nasce dalla cardiologia ospedaliera e si rivolge al suo interno, per migliorare e uniformare gli standard dell'offerta specialistica, con la consapevolezza che la gestione dello scompenso travalica la collocazione ospedaliera, riconoscendo quindi che è necessaria l'integrazione con le società scientifiche espressione di tutte le altre professionalità

attive nella cura di questi pazienti, sul territorio, negli ospedali e nella formazione specialistica.

La creazione di reti regionali sulla base di un indirizzo condiviso a livello nazionale viene qui proposta come via maestra per integrare l'approccio specialistico cardiologico a contesti multidisciplinari che consentano di assistere il paziente in maniera appropriata e costo-efficace nelle diverse fasi della malattia.

Per "Rete" in ambito dei servizi sanitari si intende un'integrazione delle attività di diagnosi, assistenza e cura erogate da diversi professionisti e diverse organizzazioni, in ambito ospedaliero e territoriale, che agiscono per realizzare una missione condivisa. La rete per lo SC (di seguito "Rete scompenso"), come altre forme di reti, si caratterizza per la presenza di elementi (i "nodi") che sono connessi fra loro da legami uni- o bidirezionali governati secondo accordi precisi. Oltre alle regole, condizione necessaria per il funzionamento della rete, è la condivisione degli obiettivi sulla base dei quali le persone e le strutture coinvolte agiscono in accordo con le regole definite. Nel caso della Rete scompenso essi sono sicuramente rappresentati dal miglioramento della qualità di vita dei pazienti, dalla riduzione delle ospedalizzazioni e dal contenimento della spesa sanitaria. Pertanto questo documento è aperto all'interlocuzione con gli organismi di governo e di amministrazione dei servizi sanitari, oltre che con le organizzazioni e le professioni sanitarie interessate, con l'opinione pubblica, la cittadinanza e i pazienti.

2. STATO DELL'ARTE

2.1 Lo scompenso cardiaco: epidemiologia e consumo di risorse

Lo SC cronico rappresenta una delle principali cause di mortalità, morbilità e consumo di risorse nei paesi occidentali¹⁻³. La prevalenza, pari circa al 2% della popolazione generale, cresce in maniera esponenziale con l'età, raddoppiando ad ogni decade, ed è in continuo aumento per l'invecchiamento generale della popolazione, il miglior trattamento dell'infarto del miocardio e delle altre malattie croniche, quali diabete e ipertensione, in una fase più precoce della vita, e il miglioramento della prognosi dei pazienti con scompenso conclamato. L'incidenza è complessivamente 10 per 1000 sopra i 65 anni e raggiunge 40 per 1000 dopo gli 85 anni, ma varia in base al sesso e alla razza.

La storia naturale della malattia è caratterizzata da fasi di esacerbazione clinicamente evidenti, intervallate da periodi di stabilità clinica, con un progressivo scadimento della capacità funzionale e della qualità di vita. La prognosi dei pazienti affetti da SC è stata spesso paragonata a quella delle neoplasie maligne. Studi di popolazione in pazienti ambulatoriali documentano una mortalità intorno al 20-25% a 1 anno e al 50% a 5 anni dalla diagnosi, mentre dati amministrativi riferiti a pazienti ospedalizzati per SC riportano una mortalità intorno al 5-7% durante il ricovero, al 10% a 30 giorni e al 30-40% ad 1 anno³⁻⁶.

Il carico assistenziale ed economico generato dalla sindrome è elevato⁷. Nei paesi altamente sviluppati quali l'Italia, i costi legati alle ospedalizzazioni per SC incidono per oltre tre quarti della spesa legata alla sindrome e rappresentano una delle principali voci, pari a circa 1.5%, della spesa sanitaria complessiva. Oltre i 65 anni lo SC rappresenta la prima causa

di ricovero in ospedale. In Italia nel 2014 dai dati del Ministero della Salute il DRG 127, insufficienza cardiaca e shock, è numericamente al secondo posto, dopo il parto non complicato, con 190 101 dimissioni, 2.9% del totale, 4% di tutte le giornate di ricovero e una degenza media di 9.1 giorni⁸. Circa un terzo di queste ospedalizzazioni avviene in un reparto di Cardiologia.

In uno studio internazionale, le stime dei costi diretti legati all'assistenza sanitaria negli Stati Uniti superavano nel 2012 i 20 miliardi di dollari, associati a quasi 10 miliardi di dollari di costi indiretti per *caregiving* informale, mentre per il nostro Paese venivano riportati costi complessivi di quasi 4 miliardi di dollari, 2.7 di costi diretti e 1.2 di costi indiretti⁷. Nella realtà europea, uno studio spagnolo ha stimato un costo medio annuale per il follow-up di un paziente con SC variabile fra 12 700 e 18 200 euro circa, in rapporto alla classe funzionale NYHA⁹. L'assorbimento di risorse si impenna nella fase terminale della vita: l'ospedale rimane il luogo più comune di decesso, anche nel contesto nordamericano, dove si è osservato un crescente ricorso alle cure palliative e al ricovero in hospice nell'ultimo decennio^{10,11}, nettamente superiore a quanto osservato nel nostro¹² ed in altri paesi europei¹³.

2.2 Il valore dell'assistenza cardiologica al paziente con scompenso cardiaco

È ben documentato in letteratura che l'apporto specialistico alla gestione dei pazienti con SC si traduce in esiti migliori, in particolare quando sono attivati percorsi di cure condivisi o multidisciplinari, sia in termini di sopravvivenza che di riospedalizzazioni¹⁴⁻¹⁷. Peraltro il peso epidemiologico e il variegato profilo della popolazione con SC richiedono che il ruolo della Cardiologia, di regia o piuttosto di consulenza, sia delineato non tanto sulla base della gravità, ma anche e soprattutto sulla base del valore aggiunto che le cure specialistiche possono apportare, per esempio all'esordio della sindrome per inquadramento diagnostico e di impostazione e valutazione del risultati delle cure.

Nel Regno Unito, paese con struttura del Servizio Sanitario Nazionale simile alla nostra, l'ultimo audit nazionale disponibile¹⁸ ha riportato tra i pazienti ricoverati con SC acuto una mortalità intraospedaliera pari al 7% nei reparti di Cardiologia, 11.3% nei reparti di Medicina e 14.4% in altri reparti. Pazienti che non avevano ricevuto una consulenza cardiologica avevano tassi di mortalità ospedaliera e post-dimissione più elevati rispettivamente del 54% e 14%, indipendentemente dall'età, dalla gravità della malattia e dal livello di biomarcatori. I tassi di prescrizione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti e antialdosteronici alla dimissione erano più elevati in pazienti dimessi da un reparto di Cardiologia o visti in consulenza da membri del team SC. Gli autori suggeriscono che, in caso di ricovero presso reparti diversi dalla Cardiologia per motivi logistici o per la presenza di comorbilità prevalenti nel condizionare lo stato di salute, tutti i pazienti ricoverati per SC acuto siano visti da un cardiologo e che sia fissato e riportato nella lettera di dimissione un appuntamento ambulatoriale entro 2 settimane.

La rilevanza prognostica ed economica delle ospedalizzazioni ne rende un obiettivo cruciale per la gestione ottimale del paziente con SC. Oltre il 90% dei ricoveri per SC cronico riacutizzato fanno seguito a ritenzione di fluidi con incrementi graduali delle pressioni di riempimento; gli interventi attuati durante l'ospedalizzazione in molti casi si esauriscono nella

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

somministrazione di diuretici per via endovenosa e monitoraggio con test di laboratorio di routine. Il riconoscimento precoce di un deterioramento clinico dovrebbe consentire in una popolazione ben gestita ambulatorialmente interventi tempestivi per il ripristino dell'euvoemia¹⁹, così come la creazione di collegamenti formalizzati con strutture ambulatoriali di riferimento, adeguatamente dotate e ben funzionanti, in grado di indirizzare appropriatamente problemi aperti identificati durante l'accesso al dipartimento d'emergenza, potrebbe evitare il ricovero di pazienti a basso rischio e prevenire riaccessi precoci al pronto soccorso (PS).

Se l'apporto specialistico al trattamento della vasta maggioranza dei pazienti con scompenso può influenzare positivamente gli esiti e l'assorbimento di risorse con ampie ricadute di popolazione, la disponibilità di opzioni terapeutiche non farmacologiche efficaci, ma onerose sia in termini finanziari che gestionali, per le fasi avanzate di malattia impone una stima epidemiologica che stratifichi i bisogni in base alla gravità della sindrome. Infatti, per la natura progressiva e inguaribile dello SC, gli stessi progressi terapeutici stanno determinando un prolungamento della sopravvivenza fino a fasi avanzate della malattia.

Lo SC avanzato, classificabile soprattutto in base a marcatori strettamente clinici^{20,21}, non facilmente desumibili da dati amministrativi, è caratterizzato da sintomi limitanti la vita quotidiana, nonostante l'ottimizzazione della terapia farmacologica ed elettrica, e scarsa probabilità di fasi protratte di remissione e stabilizzazione.

Utilizzando il dato clinico della classe funzionale NYHA III-IV, come indicatore grezzo di scompenso avanzato, si può stimare che, tra i pazienti con scompenso cronico visti in ospedale, circa 1 su 4-5 sia affetto da forme di grado moderato-severo. I pazienti in classe NYHA III-IV rappresentavano il 25% dei 7401 con SC cronico arruolati nello European Heart Failure Long-Term Registry nel periodo 2011-2013²², il 18% dei 3755 pazienti con SC cronico seguiti negli Ambulatori SC italiani²³ e il 24% dei 1520 dimessi dopo un ricovero per SC acuto nel registro Italian Network on Heart Failure (IN-HF) Outcome²⁴. Per quanto attiene all'incidenza dello SC avanzato, sulla base dello studio francese EPICAL (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine)²⁵, che stimava in 225 i nuovi casi/anno per milione di abitanti tra 20 e 80 anni, per l'Italia la stima dei nuovi casi/anno di SC avanzato supererebbe 12 000.

Se la gran parte di questi pazienti sono anziani o grandi anziani, che presentano fragilità e multimorbilità in grado di condizionare primariamente il quadro clinico, la qualità e l'aspettativa di vita, la quota di pazienti con SC, epidemiologicamente minoritaria ma rilevante per la gravità della malattia, la significativa riduzione dell'aspettativa di vita, la mortalità quasi esclusivamente per causa cardiaca, la possibile suscettibilità di trattamento con opzioni terapeutiche avanzate e ad alto costo, richiede una gestione prettamente cardiologica, poiché competenze superspecialistiche, dispiegate in centri con dotazioni strutturali complesse, sono imprescindibili a garantire l'utilizzo appropriato e razionale di risorse ad alto costo umano ed economico.

2.3 La gestione del paziente con scompenso cardiaco cronico: Ambulatorio Scompenso e interazione con le cure primarie

La gestione ottimale dei pazienti con SC cronico è difficile per fattori clinico-epidemiologici, quali età avanzata dei pazienti,

multimorbilità, complessità della terapia farmacologica e non farmacologica, ma anche per fattori organizzativi quali la variabilità degli standard di cura e la frammentazione della rete assistenziale.

I programmi di *disease management* nati negli anni '90 nell'intento di migliorare la continuità dell'assistenza, prevedevano il ruolo centrale di un ambulatorio multiprofessionale gestito da cardiologi coadiuvati da infermieri specializzati. Successive metanalisi dagli inizi degli anni 2000, che hanno in maniera variabile documentato in diversi paesi l'efficacia su mortalità e riospedalizzazioni di programmi le cui componenti fondamentali erano l'ottimizzazione della terapia farmacologica, l'educazione del paziente e dei caregiver, il follow-up strutturato, hanno condotto all'inserimento dei programmi di *disease management* tra le raccomandazioni delle linee guida in classe IA²⁶. Secondo più recenti revisioni sistematiche sull'organizzazione dei servizi per lo SC²⁷ e i programmi di gestione post-dimissione²⁸, un trattamento extraospedaliero intensivo, comprendente rivalutazioni ambulatoriali precoci post-dimissione, follow-up telefonico da parte di personale infermieristico dedicato, visite domiciliari e approccio multidisciplinare o impiego di strumenti di monitoraggio remoto²⁹, sembra ridurre le riospedalizzazioni per SC e la mortalità ad un follow-up variabile fra 1 e 12 mesi. Tuttavia l'ampia variabilità nella tipologia di popolazione arruolata, nelle componenti dei programmi, nelle competenze professionali impiegate e l'inadeguata definizione dello standard di cura di confronto, nonché le diversità nella struttura dei servizi sanitari nel contesto europeo e americano e i risultati negativi di molti trial più recenti^{30,31} hanno generato critiche sull'opportunità di un'introduzione generalizzata di questi programmi nella pratica clinica e dubbi sul consumo di risorse indotto soprattutto dove l'adozione della terapia medica raccomandata è alta³².

Da oltre un decennio è stata affermata la necessità di un processo iterativo di valutazione della qualità delle cure offerte dagli Ambulatori SC³³. Un recente studio canadese³⁴ ha analizzato le caratteristiche dei pazienti in follow-up e i servizi offerti in un campione del 25% degli Ambulatori SC dell'Ontario a diversi livelli di complessità di offerta. I risultati possono essere così riassunti:

- la sostanziale diversità della popolazione in follow-up rispetto al tipico paziente dimesso dopo un ricovero per SC acuto, per età meno avanzata, minor prevalenza di sesso femminile e comorbilità come diabete e insufficienza renale cronica, suggerisce la mancanza di criteri condivisi su quali pazienti traggano maggiore beneficio dalla presa in carico presso gli Ambulatori SC;
- circa il 50% dei pazienti era oligo-asintomatico, potenzialmente gestibile a livello di cure primarie;
- l'elevata variabilità fra ambulatori, non correlata alle caratteristiche cliniche della popolazione assistita, per numero di nuovi pazienti presi in carico nell'anno (media 172), frequenza delle visite di follow-up (media 4.3 all'anno) e delle indagini diagnostiche richieste (ecocardiogramma 77%), utilizzo di strumenti di telemonitoraggio (in poco più della metà degli ambulatori), impone una chiarificazione dell'offerta, dei criteri di presa in carico e dei processi assistenziali.

Se intuitivamente la multipatologia tipica dell'età avanzata può condizionare la prognosi dei pazienti con SC, l'impatto delle comorbilità e della loro gravità sulla mortalità e le ospe-

dalizzazioni è stato ben dimostrato in particolare per alcune patologie che condividono fattori di rischio o meccanismi fisiopatologici con questa sindrome^{35,36}. Fino a metà delle riospedalizzazioni e oltre un terzo delle cause di decesso¹² nei pazienti con SC, soprattutto a funzione sistolica preservata, sono legate a cause non cardiovascolari: un piano di cura multidisciplinare per un trattamento individualizzato che prenda in considerazione nel singolo caso la polipatologia è quindi per la maggior parte dei pazienti imprescindibile. L'alleanza con le cure primarie, in grado di ampliare i processi di cura alla prevenzione e al pronto trattamento dei due fattori più spesso implicati nei re-ricoveri per causa non cardiovascolare, le infezioni e le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva, è quindi cruciale per migliorare i processi assistenziali e gli esiti clinici.

Già nel 2006 il documento intersocietario coordinato dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) sul percorso assistenziale del paziente con SC³⁷ proponeva che il follow-up per pazienti stabili, con iter diagnostico-terapeutico impostato, fosse gestito dal medico di medicina generale (MMG). Un successivo lavoro a cura dell'Area Scenari Cardiaci ANMCO esplicitava le esigenze formative e di supporto dei MMG e i processi di condivisione delle cure con l'ambulatorio specialistico³⁸.

Più recentemente si sono accumulate prove sulla potenziale efficacia di questo approccio collaborativo sugli esiti clinici nel panorama nord-europeo: in pazienti stabili in terapia ottimizzata il follow-up up a lungo termine presso un Ambulatorio SC non si associa ad esiti clinici migliori né ad una maggior aderenza alle raccomandazioni farmacologiche rispetto alla ripresa in carico da parte del MMG³⁹⁻⁴². Nel Regno Unito, in un'ottica di riorganizzazione dei servizi per rispondere all'incremento della cronicità, si è di recente sperimentato in medicine di gruppo⁴³ un modello caratterizzato da un ampliamento del ruolo del MMG per la diagnosi e la gestione terapeutica dei pazienti con SC lieve moderato o fibrillazione atriale, a seguito di un periodo di formazione specifica e successiva supervisione clinica cardiologica settimanale, anche con strumenti di teleconsulto, valutandone la fattibilità, la sicurezza, l'efficacia clinica e la percezione da parte dei MMG e dei pazienti. Questa interessante esperienza pilota, condotta con una pluralità di metodi comprendenti interviste qualitative a MMG e pazienti, revisione di cartelle cliniche, analisi dei dati di attività e richiesta di consulto cardiologico, può essere così sintetizzata:

- i MMG hanno gradito l'esperienza formativa e apprezzato l'opportunità di sviluppo professionale derivante dal nuovo ruolo; hanno accolto favorevolmente l'opportunità di dare un contributo ad un uso più appropriato delle risorse sanitarie e percepito positivamente il gradimento dei pazienti nell'essere seguiti in un luogo più familiare e più facilmente raggiungibile rispetto all'ambulatorio specialistico. Il supporto in consulenza del cardiologo era però considerato fondamentale;
- nel contempo i MMG hanno evidenziato criticità quali la sostenibilità a lungo termine dell'impegno professionale aggiuntivo e il timore di uno snaturamento del ruolo generalista;
- gli standard di cura raggiunti dai MMG dopo il modulo formativo sono stati giudicati dai cardiologi accettabili, con una riduzione del 66% degli invii in consulenza durante lo studio e un ridotto rischio di eventi avversi per i pazienti, mitigato dal supporto cardiologico fornito.

E in Italia? Se l'evoluzione della Medicina Generale italiana verso forme associative di maggiore complessità potrà creare le condizioni per un reale trasferimento di competenze dalla medicina specialistica alle cure primarie, persistono importanti criticità legate all'enorme eterogeneità con cui il processo si sta realizzando. Certamente la collaborazione e il confronto fra livelli di cura primaria e specialistica per i pazienti con SC dovranno essere oggetto di approfondimenti e concertazioni con il maturare delle nuove realtà assistenziali.

2.4 Focus sull'esperienza italiana: scempenso cardiaco acuto ospedalizzato e scempenso cardiaco cronico

Le fonti relative alle ospedalizzazioni per SC acuto nel nostro Paese provengono da dati amministrativi del Ministero della Salute^{8,44}, del Piano Nazionale Esiti⁹, da database regionali analizzati con tecniche di *record-linkage*⁴ e da studi di registro^{6,45}.

I dati amministrativi nazionali sono stabili da alcuni anni con un numero di ospedalizzazioni per DRG 127 che oscilla fra 190 000 e 200 000 e una degenza media in calo (9.4 giorni nel 2010, 9.1 giorni nel 2014). Su base nazionale, l'età media al ricovero era nel 2010 pari a 81 anni per le donne e 77 anni per gli uomini. Anche nell'Osservatorio ARNO, relativo a 5 Aziende Sanitarie Locali italiane, un totale di 2.5 milioni di assistiti e 54 059 ricoveri per SC fra il 2008 e il 2012, l'età media era 79 anni, la proporzione di donne 51%. Circa il 40% dei ricoveri era per un primo episodio di SC, meno di un terzo avveniva in Cardiologia e il tasso di riospedalizzazioni a 1 anno era 56.6%, di cui quasi metà per cause non cardiovascolari⁴⁶.

Gli studi osservazionali consentono di caratterizzare con accuratezza la popolazione ospedalizzata per SC acuto nelle unità cardiologiche o di medicina interna. Dopo lo studio collaborativo TEMISTOCLE (Heart Failure Epidemiological Study FADOI-ANMCO in Italian People) dei primi anni 2000, il registro IN-HF Outcome dell'ANMCO ha raccolto nel periodo 2007-2009 dati relativi a 1855 pazienti ricoverati in 61 centri cardiologici⁶, mentre lo studio CONFINE FADOI (Comorbidities and Outcome in Patients with Chronic Heart Failure: A Study in Internal Medicine Units)⁴⁵ ha arruolato 1411 pazienti nel 2006-2007 in 91 unità di Medicina Interna. Le caratteristiche delle due popolazioni a confronto (Tabella 1) confermano il diverso fenotipo clinico, con una maggior prevalenza di sesso femminile, età più avanzata e funzione sistolica meno compromessa nei pazienti ricoverati nei reparti di Medicina, mentre non molto dissimile è il carico di comorbidità. Nei pazienti arruolati nello studio CONFINE era riportato inoltre in un quinto dei casi un deterioramento cognitivo. Alla dimissione la prescrizione di bloccanti del sistema renina-angiotensina era sovrapponibile, mentre i pazienti dimessi dalle Cardiologie ricevevano in proporzione circa doppia antialdosteronici e betabloccanti. Sulla base di questi dati si potrebbe incidere favorevolmente sull'ottimizzazione della terapia farmacologica ipotizzando consulenze mirate da parte dell'Ambulatorio SC ai pazienti dimessi dai reparti di Medicina.

Gli esiti a distanza nel registro cardiologico IN-HF Outcome si discostano rispetto ai dati amministrativi sui ricoveri per SC: ad 1 anno il 30.7% dei pazienti, rispetto ad oltre la metà dei soggetti dai database amministrativi, incorreva in una riospedalizzazione. La causa del nuovo ricovero era cardiovascolare nel 73% dei pazienti dello studio rispetto al 51% dei casi riportato dagli archivi regionali. Complessivamente quindi una presa in carico cardiologica potrebbe incidere in misura

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con scompenso cardiaco acuto ospedalizzati in Cardiologia e Medicina e con scompenso cardiaco cronico.

	Scompenso acuto		Scompenso cronico
	IN-HF Outcome ⁶ (n=1855)	CONFINE ^{45a} (n=1411)	IN-HF Outcome ⁶ (n=3755)
Età (anni)	72±12	79±10	69±12
Sesso femminile	40%	52%	24%
IMC (kg/m ²)	28±5	27±5	27±4
Obesità (IMC >30 kg/m ²)	29%	22%	22%
Ipertensione	58%	63%	43%
Insufficienza renale cronica	32%	44%	21%
BPCO	30%	27%	21%
Diabete	40%	32%	30%
Anemia	39%	40%	20%
Eziologia ischemica	42%	44%	46%
Fibrillazione atriale	38%	43%	30%
Frazione di eiezione (%)	38±14	43±12	38±11
PAS (mmHg)	134±33	141±27	126±19
Sodiemia <136 mEq/l	19%	28%	9%
Creatinemia (mg/dl)	1.2 (1.0–1.6)	1.5±0.9	1.2 (1.0–1.5)
Mortalità intraospedaliera	6.4%	4.4%	5.9% ^a
Degenza media (giorni)	12±10	14±10	-
ACE-inibitori/sartani	78% ^b	79% ^b	90%
Antialdosteronici	59% ^b	32% ^b	38%
Betabloccanti	65% ^b	31% ^b	79%

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; IMC, indice di massa corporea; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aa 1 anno.

^balla dimissione.

maggiore per i pazienti ricoverati in reparti cardiologici, mentre la maggiore frequenza di decessi e riospedalizzazioni per cause non cardiovascolari nella popolazione analizzata dai database amministrativi, per oltre due terzi afferente ad unità non cardiologiche, enfatizza la necessità di un apporto multidisciplinare prima e nel breve termine dopo la dimissione.

L'ANMCO è stata pioniera nell'arco di un ventennio della diffusione di ambulatori rivolti a pazienti con SC cronico sul territorio nazionale, attraverso studi osservazionali pragmatici quali i BRING-UP e la raccolta standardizzata di dati attraverso un software comune (IN-HF online) in un archivio elettronico pari nel 2015 a oltre 22 000 pazienti. Il sottogruppo arruolato nel registro IN-HF Outcome⁶ riflette la pratica cardiologica italiana nell'ultimo quinquennio. Le caratteristiche cliniche della coorte seguita negli Ambulatori SC italiani mettono bene in evidenza come la popolazione cronica sia selezionata rispetto al gruppo coevo di pazienti ospedalizzati per SC acuto (Tabella 1), per età media inferiore, preponderanza di sesso maschile, minore prevalenza di insufficienza renale cronica e prescrizione particolarmente elevata delle terapie cardine dello SC. A 1 anno, la mortalità totale era del 14.5% per i soggetti in classe NYHA III-IV e del 4.1% per quelli in classe NYHA II. Due terzi dei decessi era attribuibile a cause cardiovascolari, soprattutto al peggioramento dello SC e in misura minore a

morte improvvisa, il 22.7% degli arruolati subiva in 1 anno almeno una riospedalizzazione, tre quarti di queste erano per causa cardiovascolare.

2.5 Il ruolo contemporaneo dell'Ambulatorio Scompenso: evoluzione della specie?

Esiste quindi un disallineamento anche nel nostro Paese fra realtà epidemiologica della popolazione affetta da SC e ruolo attualmente ricoperto dagli Ambulatori SC. Il dibattito sul valore aggiunto nella rete assistenziale e quindi sulla loro efficacia nel rispondere alle esigenze di salute pubblica, evitando auto-referenzialità, rimane aperto^{47,48} (Tabella 2). La sfida è validare sul campo modelli personalizzati sulla tipologia del paziente e costo-efficaci in una gamma che va dagli ambulatori territoriali, ibridi fra cure di comunità e ospedale, a programmi intensivi di tipo superspecialistico, con variabili opzioni di telemonitoraggio, teleconsulto e formazione a distanza del paziente.

Un'organizzazione efficace della rete ambulatoriale che consenta di porre al servizio di una vasta popolazione di pazienti le competenze cardiologiche e di interfacciarle in maniera sistematica e flessibile con altre professionalità, in uno sforzo multidisciplinare per adattare i processi assistenziali ai bisogni epidemiologici emergenti, potrà puntare al miglioramento degli esiti clinici oltre che alla qualità delle cure e ad una corretta

Tabella 2. Gli Ambulatori Scompenso: stato attuale e prospettive future.

Caratteristiche	Situazione attuale	Evoluzione necessaria
Personale	Cardiologi specialisti in SC, infermieri	Mantenere, implementare, certificare le competenze Coinvolgimento multiprofessionale
Popolazione afferente	Accesso per riferimento specifico Generalmente a minor rischio di eventi della popolazione generale	Tutti i pazienti con SC di prima diagnosi Triage di pazienti a basso rischio verso la MG Mantenimento in follow-up dei pazienti a rischio elevato
Contesto assistenziale	Specialistico cardiologico Connessioni variabili con la MG	Connessione diretta con la MG con accesso facilitato Attività formativa e di supporto per la MG Chiara descrizione dei compiti delle cure primarie Organizzazione multispecialistica e multiprofessionale
Procedure cliniche	Molto variabili, non protocolli specifici Scarsa integrazione con protocolli di assistenza in altri reparti Assistenza di percorsi in rete	Formale definizione delle attività Riconciliazione della terapia farmacologica Protocolli di cura standardizzati (PDTA) Educazione del paziente e formazione all'autocura Istituzione di percorsi intraospedalieri e di rete
Composizione dell'attività	80-90% controlli 10-20% nuovi accessi <15% della popolazione seguita	Riduzione della quota di visite routinarie di controllo Incremento della quota di nuove visite Aumento della quota di popolazione cui si offre supporto specialistico

MG, medicina generale; PDTA, percorso diagnostico-terapeutico assistenziale; SC, scompenso cardiaco. Modificata da Howlett⁴⁸.

allocazione delle risorse. È necessario rendere più efficienti i processi assistenziali, mantenendo a livello di Ambulatorio SC un mix appropriato fra prevalente ingresso di nuovi pazienti da valutare, o rivalutare in snodi critici della loro storia clinica, e controlli in follow-up riservati alla popolazione più grave.

2.6 Indagine conoscitiva sull'organizzazione degli Ambulatori Scompenso in Italia: dati preliminari

Gli ultimi dati disponibili sulla diffusione degli ambulatori dedicati allo SC in Italia risalgono al censimento ANMCO del 2010, dove era stata posta alle strutture cardiologiche italiane una domanda generica sulla presenza di un'attività per lo SC. Furono censiti 486 ambulatori distribuiti sul territorio nazionale senza informazioni sulla tipologia e sulla complessità. Ritenendo che una mappatura accurata dell'esistente e delle

sue potenzialità fosse il presupposto per incrociare l'offerta assistenziale con i bisogni emergenti, propedeutica alla creazione di una rete, l'Area Scompenso Cardiaco ANMCO ha avviato nella primavera 2015 un'indagine conoscitiva inviata a tutti centri cardiologici censiti dall'ANMCO nel 2010, con l'obiettivo di identificare la distribuzione territoriale degli Ambulatori SC e definirne le dotazioni nell'ambito della struttura cardiologica di appartenenza o la presenza di collegamenti funzionali con altre unità a maggior livello di complessità strutturale. La survey è tuttora in corso e vengono esposti risultati indicativi ma non definitivi. Alla data del 06/11/2015 avevano risposto 239 centri, dei quali 224 hanno dichiarato di possedere un ambulatorio dedicato alla cura dei pazienti con SC. La distribuzione degli Ambulatori SC nelle varie regioni italiane è riportata nella Figura 1.

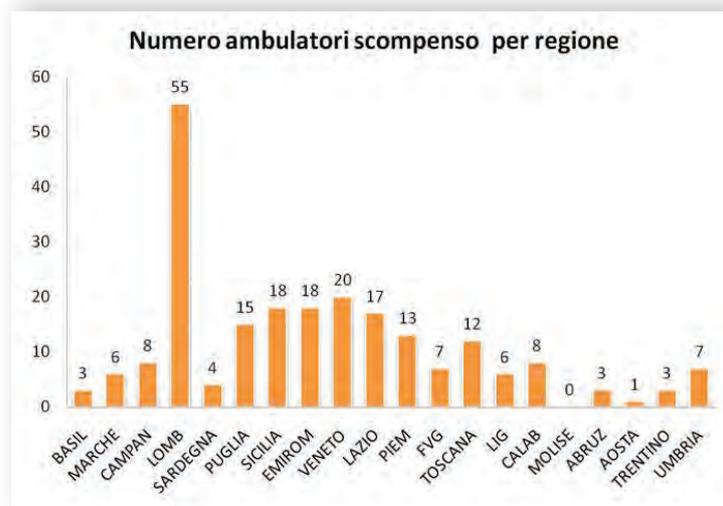


Figura 1. Distribuzione degli Ambulatori Scompenso nelle regioni italiane.

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

Rispetto ai dati estrapolati dal censimento 2010 si rileva una importante differenza (Figura 2) le cui ragioni posso essere ricercate in una possibile sovrastima nel censimento 2010, che non era stato studiato appositamente per approfondire questo aspetto, nella possibile variazione delle strutture negli anni, ma anche nella difficoltà di contattare in maniera uniforme tutte le strutture. La quasi totalità dei centri rispondenti (210, 94%) (Figura 3) sono strutture dotate di degenza ospedaliera. La tipologia territoriale (14, 6%), verosimilmente anche per le modalità di invito alla survey (Cardiologie ANMCO) appare sottorappresentata.

La considerazione sicuramente più interessante che emerge da questi dati preliminari è la diversa fotografia delle strutture italiane se la si analizza in termini strutturali, ovvero sulla base delle dotazioni effettivamente presenti all'interno della struttura oppure in termini di collegamenti funzionali

con unità a complessità strutturale maggiore, relazioni che concretizzano la possibilità di indirizzare il paziente per specifiche procedure, riprendendolo in carico per il follow-up personalizzato. La maggior parte dei centri rispondenti hanno ambulatori posti in strutture ospedaliere dotate di degenza cardiologica, unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) ma anche laboratorio di emodinamica ed elettrofisiologia. Se rivediamo la classificazione in termini di dotazioni funzionali il panorama si modifica esprimendo le potenzialità di livello di complessità maggiore. I collegamenti funzionali non sono omogeneamente distribuiti all'interno delle Regioni italiane, chiaro segnale del fatto che non in tutte le realtà vi sono attualmente i presupposti per la creazione di una rete dedicata alla cura dei pazienti con SC.

Ci auguriamo che al termine della raccolta dati sia possibile tracciare una mappa completa delle strutture italiane

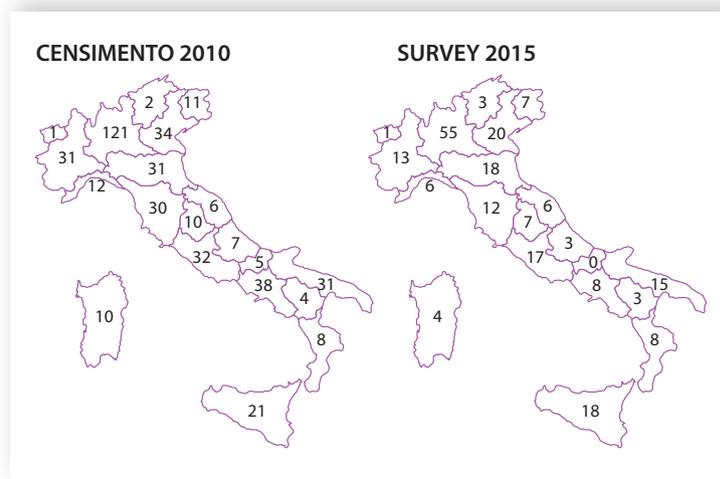


Figura 2. Confronto della distribuzione regionale degli Ambulatori Scopenso.

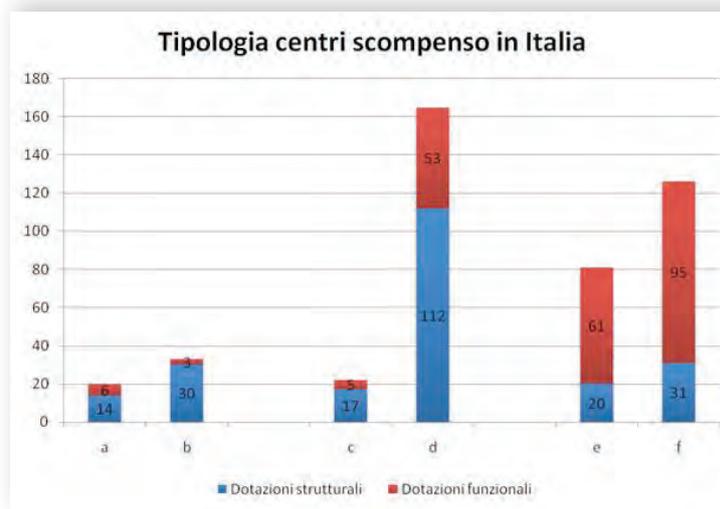


Figura 3. Tipologia dei Centri con Ambulatori Scopenso in Italia. a, no degenza; b, solo degenza; c, degenza + unità di terapia intensiva cardiologica; d, degenza + unità di terapia intensiva cardiologica + emodinamica + elettrofisiologia; e, degenza + unità di terapia intensiva cardiologica + emodinamica + elettrofisiologia + cardiocirurgia; f, degenza + unità di terapia intensiva cardiologica + emodinamica + elettrofisiologia + cardiocirurgia + impianto di dispositivi di assistenza ventricolare o trapianto.

(in termini sia strutturali che funzionali) che rappresenterà il punto di partenza per la creazione di una rete di patologia dedicata.

3. LA RETE CARDIOLOGICA PER LA CURA DEL MALATO CON SCOMPENSO CARDIACO

3.1 Funzioni della rete

La Rete dei Centri SC assolve alle seguenti funzioni:

1. garantire l'accoglienza, la valutazione del bisogno e l'avvio di un percorso clinico-assistenziale, assicurando la continuità delle cure, la tempestività della risposta e la flessibilità nell'individuazione del contesto assistenziale appropriato;
2. integrare l'assistenza in ospedale, l'assistenza ambulatoriale specialistica e l'assistenza della medicina generale, nonché l'intervento di altri specialisti e di operatori sanitari e sociali, secondo percorsi condivisi che definiscano ruoli e responsabilità dei diversi attori, ne identifichino la regia in rapporto alla fase di malattia, alla gravità e al peso assoluto e relativo della condizione cardiaca nel determinare l'aspettativa e la qualità di vita;

3. definire e utilizzare strumenti di valutazione e miglioramento della qualità delle cure, in termini di esiti, processo e rispondenza alle preferenze e ai bisogni del paziente;
4. promuovere la formazione continua di tutte le figure professionali operanti nella Rete, in rapporto all'evoluzione delle conoscenze e delle modalità di follow-up e cura via via disponibili, che possono richiedere adattamenti e cambiamenti dei contenuti e delle modalità d'erogazione dei servizi.

3.2 Costruzione della Rete

Gli snodi fondamentali per delineare l'architettura della rete sono di seguito riassunti.

3.2.1 Snodo 1

Definire i nodi essenziali della Rete, la cui disponibilità deve essere garantita ad ogni paziente, in rapporto alle sue caratteristiche e ai suoi bisogni. Questi sono rappresentati da: 1) Medicina Generale territoriale; 2) Presidi territoriali per lo SC (nell'ambito di centri integrati per patologie croniche); 3) Centri cardiologici ospedalieri; 4) Centro medico-chirurgico con programma di terapia sostitutiva (Figura 4).

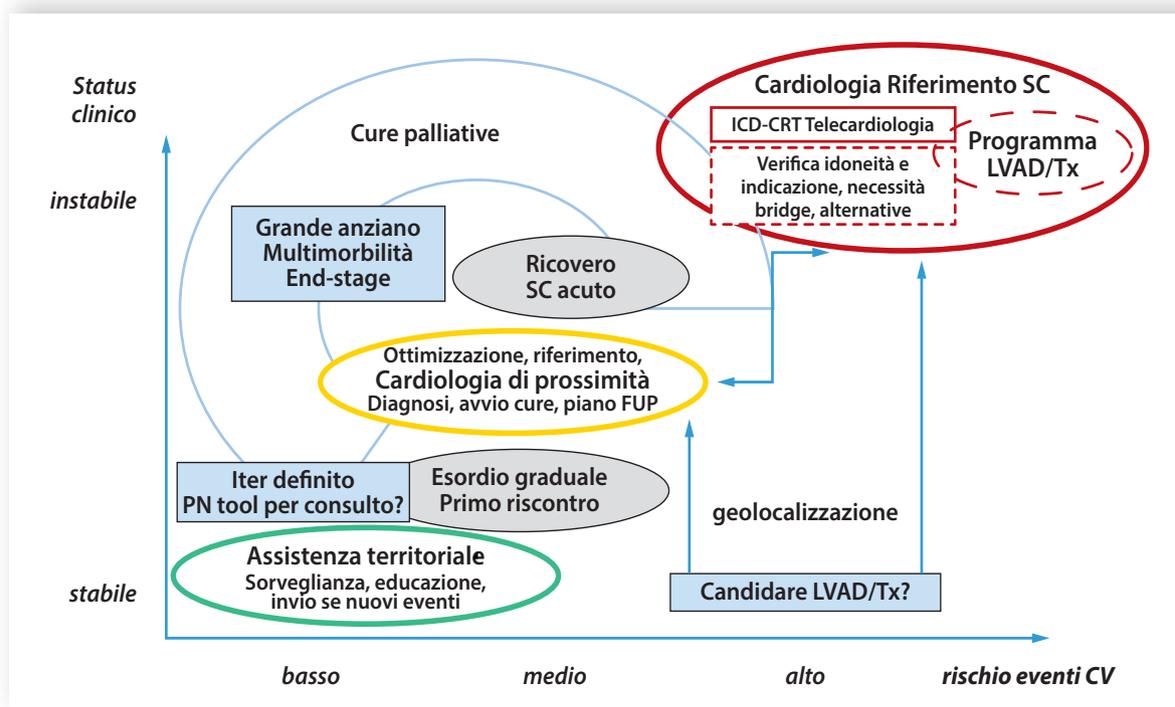


Figura 4. Ruoli e compiti dei nodi della Rete.

La figura contestualizza i riferimenti assistenziali della Rete in base al profilo clinico del paziente. L'assistenza territoriale (*ellissi verde*) deve farsi carico del paziente stabile a rischio medio-basso, nonché dell'anziano fragile con polipatologia, per la sorveglianza clinica e l'educazione del paziente. In presenza di instabilizzazioni o per approfondimento diagnostico di casi di prima diagnosi con esordio graduale dei sintomi predispone, attraverso protocolli predefiniti che utilizzino biomarcatori riconosciuti, l'invio alla cardiologia ospedaliera di riferimento per prossimità geografica. La cardiologia ospedaliera di prossimità (*ellisse gialla*) accoglie pazienti in regime di ricovero per scompenso acuto o per riferimento ambulatoriale dal territorio; si fa carico delle indagini diagnostiche necessarie, dell'avvio della terapia o della sua ottimizzazione e stende il piano di follow-up. La cardiologia di prossimità accoglie inoltre per un follow-up condiviso i pazienti con scompenso avanzato che hanno indicazione o hanno eseguito terapie di sostituzione cardiaca. Le cardiologie di riferimento (*ellisse rossa*) ricevono, in funzione della localizzazione geografica, per l'implementazione di opzioni terapeutiche avanzate, pazienti con scompenso ad alto rischio, clinicamente labili, che vengono rinviati alle cardiologie di prossimità per la condivisione dell'iter diagnostico e il follow-up. Tutti i nodi dell'assistenza cardiologica devono attivare relazioni con la Rete delle cure palliative per la presa in carico congiunta dei pazienti con scompenso terminale.

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CV, cardiovascolare; FUP, follow-up; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; SC, scompenso cardiaco; Tx, trapianto cardiaco.

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

3.2.2 Snodo 2

Definire i bacini di utenza (Aree) nell'ambito del Comune, Provincia o Regione dove siano presenti, secondo il D.M. 70 del 2/4/2015, almeno uno o più Ospedali di base (presenza di PS con Osservazione Breve Intensiva e medicina senza cardiologia), uno o più ospedali di I livello (DEA e UTIC bacino di utenza 150-300.000 persone) e almeno un ospedale di II livello (dipartimento d'emergenza-accettazione [DEA], UTIC, Emodinamica h24, bacino di utenza 300 000-600 000 persone). Nella definizione dei bacini di utenza vanno considerate la posizione geografica, le caratteristiche di popolazione, le disponibilità quali-quantitative di risorse che possono condizionare la domanda e la conseguente organizzazione dell'offerta.

3.2.3 Snodo 3

Analizzare nell'ambito di ogni Area le caratteristiche dell'offerta specialistica territoriale e ospedaliera e le modalità organizzative della medicina generale in rapporto alla presenza di forme organizzative complesse (quali le aggregazioni funzionali territoriali e le unità complesse di cure primarie previste dal decreto legge Balduzzi n. 158 del 13/9/2012). L'analisi dell'offerta disponibile in una determinata Area porterà alla definizione delle modalità di interazione tra il nodo "MMG" e il nodo "Cardiologia di prossimità", ovvero la Cardiologia con accesso diretto dal territorio, preposta a garantire quando necessario cure ospedaliere nel livello di intensità di cura appropriato.

3.2.4 Snodo 4

Identificare, all'interno delle Aree, l'ospedale o gli ospedali dotati di competenze e risorse superspecialistiche, in grado fungere da riferimento per affrontare i casi complessi sotto il profilo diagnostico e terapeutico, e lo SC avanzato. Il nodo "Cardiologia di riferimento" potrà articolarsi in maniera differente presso diverse strutture, poiché non tutte hanno sviluppato le stesse competenze nella stessa misura e con le stesse modalità organizzative in tutti i settori correlati ai processi superspecialistici di diagnosi e cura dello SC elencati in Tabella 3. Tuttavia ogni Area dovrà garantire, al proprio interno o per accordi con Centri geograficamente accessibili, la disponibilità del ricorso a tutte le opzioni non in rapporto alle caratteristiche dell'offerta localmente disponibile, ma ai bisogni del paziente. In questo senso, le Cardiologie di riferimento per lo scompenso possono rappresentare un punto importante per una gestione competente dei casi complessi/avanzati, limitando il ricorso ai "viaggi della speranza" e fungendo da interfaccia e supporto per i Centri con programma di sostituzione del cuore.

3.2.5 Snodo 5

Identificare i Centri medico-chirurgici con programmi di sostituzione del cuore, collettori terminali per una determinata Area. L'accesso a queste cure, avanzate e destinate a un numero limitato di pazienti, deve essere riordinato, idealmente convergendo su un processo decisionale uniforme sul territorio nazionale, dal momento che la risorsa più critica e meno disponibile (il cuore di un donatore) viene allocata su base nazionale, e che a oggi vi è una pesante interferenza tra impianto di sistemi di assistenza di lunga durata e trapianto. Un documento di riferimento nazionale sul tema dell'assistenza circolatoria è stato approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nel luglio 2015⁴⁹, ma il percorso verso una vera equità di

Tabella 3. I compiti superspecialistici delle Cardiologie di riferimento.

	Necessario in sede	Necessario con rapporto formale
Test cardiopolmonare	x	
Screening molecolare per cardiomiopatie familiari		
Impianto programmazione e controllo CRT-P/D	x	
Trattamento interventistico aritmie		x
Risonanza magnetica cardiaca		x
Esecuzione e interpretazione di cateterismo destro	x	
Esecuzione e interpretazione di biopsia cardiaca		x
Coronarografia diagnostica	x	
Trattamento interventistico della coronaropatia	x	
Chirurgia coronarica - rimodellamento ventricolare		x
Valutazione e correzione percutanea o chirurgica dell'insufficienza mitralica		x
Polisonnografia		x
Trattamento sintomatico/cronico con inotropi	x	
Terapia intensiva cardiologica di tipo avanzato		x
Riabilitazione esperta		x
Impianto LVAD		x
Trapianto cardiaco		x

CRT-P/D, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker/defibrillatore; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra.

accesso alle cure è ancora lungo. Per il numero limitato di queste strutture sarà naturalmente spesso necessario stabilire accordi al di fuori dell'Area di riferimento.

3.2.6 Snodo 6

Identificare e coinvolgere gli altri punti importanti della Rete, tra i quali le cure riabilitative (alcune Cardiologie Riabilitative hanno sviluppato uno specifico *know-how* nell'ambito dello SC, potendo inserirsi/collaborare con i servizi dei centri ospedalieri), i programmi residenziali o domiciliari di cure palliative, i servizi psichiatrici e sociali, i servizi di degenza non medicalizzata (lungodegenza, residenze sanitario-assistenziali) e la disponibilità delle altre specialità mediche.

3.2.7 Snodo 7

La struttura organizzativa e le modalità di governo formale della rete dovranno essere definiti dall'insieme degli attori/responsabili dei percorsi clinico-assistenziali, con funzioni regolatorie e di controllo a livello delle istituzioni regionali e delle direzioni strategiche degli erogatori. Dovranno essere definiti i compiti, le responsabilità, le risorse, le modalità di comunicazione e di condivisione del fascicolo paziente, di riferimento del paziente da un punto all'altro della Rete, nonché le mo-

dalità di raccolta e analisi dei dati (inclusa la soddisfazione del paziente) per la valutazione della qualità delle cure.

3.3 Architettura della Rete

La Rete SC pone in rapporto collaborativo diverse strutture, professionalità e funzioni, facilitando la condivisione degli obiettivi generali (*disease management*) e orientati al singolo paziente (*case management*), in una traiettoria che può attraversare i diversi contesti (ospedale, territorio) e i diversi livelli di intensità di cura, così come delineato nel D.M. 70 del 2/4/2015.

Nell'architettura della Rete, i Centri SC, di prossimità, di riferimento e con programma di terapia sostitutiva cardiaca, rappresentano l'offerta di prestazioni specialistiche e super-specialistiche. Le connessioni fra i vari nodi a differente livello di complessità sono necessariamente bidirezionali.

L'architettura è policentrica e plurigravitazionale ed è più complessa di quella già efficacemente attivata per la sindrome coronarica acuta, dovendo farsi carico sia dell'acuzie sia della cronicità, sull'intero spettro della storia clinica sia longitudinalmente (dimensione tempo) dalla prima diagnosi alle fasi terminali della malattia, che trasversalmente (dimensione profili clinici) dal grande anziano con pluripatologia, nel quale lo SC non è che uno e non necessariamente il maggiore determinante dell'aspettativa e della qualità di vita, al soggetto giovane nel quale la cardiopatia rappresenta il principale se non l'unico determinante prognostico.

Nell'architettura della Rete, la distribuzione dei Centri SC e della loro tipologia potrà variare in base alle caratteristiche della regione e alla distribuzione geografica delle strutture sanitarie (es. area montana, urbana e metropolitana) (Figura 5).

In rapporto a tale distribuzione andranno identificate le prestazioni offerte dai diversi Centri e i relativi percorsi ambulatoriali e in ricovero.

La Cardiologia si pone in modo aperto nella Rete SC, pronta a interagire con le diverse competenze polispecialistiche.

La cardiologia ospedaliera deve prestare piena collaborazione sia con la medicina interna, che accoglie il 60% dei pazienti con scompenso ospedalizzati, che con le strutture territoriali. È infatti auspicabile che un paziente stabilizzato dopo aver eseguito, ad esempio, una procedura interventistica presso un centro ospedaliero, possa tornare a essere seguito dal centro territoriale, prevalentemente in regime ambulatoriale, ed in sinergia con la medicina generale, alla quale potrà essere affidato una volta verificata la persistenza del beneficio della procedura e della stabilità clinica.

3.4 Il percorso del paziente all'interno della Rete

Nel percorso del paziente all'interno della rete (Figura 6) è possibile schematizzare le fasi che seguono.

3.4.1 Ingresso nella Rete

Corrisponde al momento in cui viene fatta diagnosi di SC, che dovrebbe essere in una codifica tracciabile del paziente negli archivi della rete, costituiti a livello di Area e confluenti in un database regionale, per permettere la tracciabilità delle prestazioni erogate. La fase di inquadramento diagnostico e di impostazione iniziale della terapia è determinante per il decorso successivo. Si raccomanda che tutti i pazienti con nuovo sospetto diagnostico/prima diagnosi di SC, anche se degenti presso reparti di medicina interna o gestiti a livello territoriale dalla medicina generale, ricevano una valutazione cardiologica, in accordo con quanto delineato nelle linee guida europee e nordamericane. Il Presidio Territoriale è la sede naturale per il primo inquadramento per pazienti con esordio graduale o con riscontro di disfunzione ventricolare asintomatica, fatte salve condizioni particolari per difficoltà diagnostica e/o esordio acuto che necessitano di ricovero ospedaliero.

3.4.2 Impostazione del follow-up iniziale

Terminato l'inquadramento diagnostico, avvia la terapia appropriata e l'educazione finalizzata al *patient empowerment*,

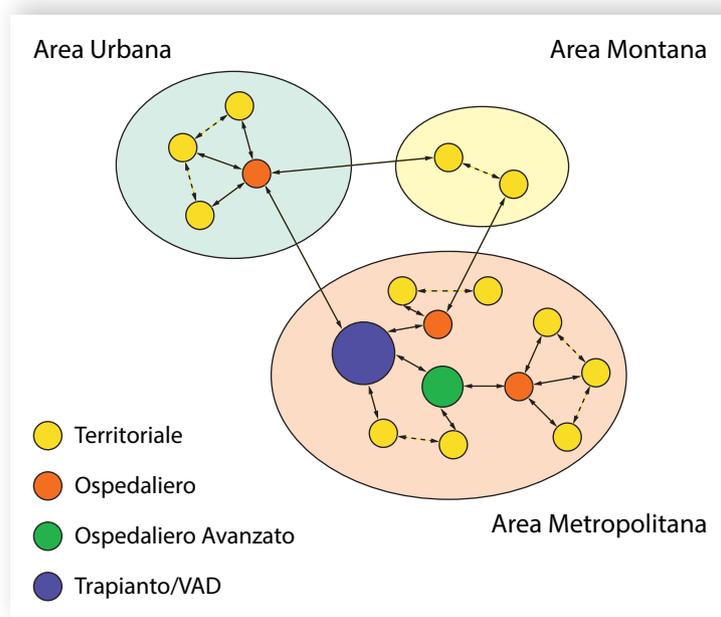


Figura 5. Architettura della Rete. VAD, dispositivo di assistenza ventricolare.

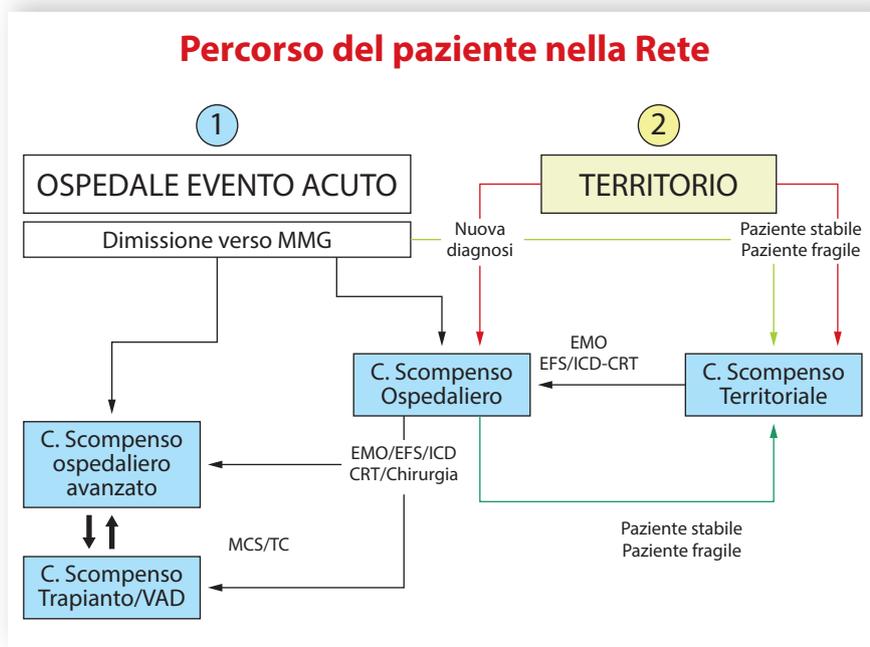


Figura 6. Il percorso del paziente nella Rete. CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; EFS, elettrofisiologia; EMO, emodinamica; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; MCS, assistenza meccanica al circolo; MMG, medico di medicina generale; TC, trapianto cardiaco; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare.

e verificata l’iniziale stabilizzazione, il paziente viene affidato al follow-up ambulatoriale, che dovrebbe essere condotto, nella maggior parte dei casi, in sinergia tra il Presidio Territoriale di Prossimità e la medicina generale. Strumento indispensabile è la condivisione della documentazione clinica, anche attraverso la raccolta/confluenza dei dati clinici in modo strutturato fin dall’inizio (es. scheda di start-up), sorta di “carta di identità” del paziente con SC, che verrebbe progressivamente aggiornata in accordo con l’iter diagnostico-terapeutico e con l’andamento clinico del paziente.

Il percorso individuale è guidato dal percorso diagnostico-terapeutico assistenziale, formulato secondo le linee guida e condiviso dai diversi attori della Rete, e personalizzato in base alle caratteristiche individuali, naturalmente rivedibile e rivisto in base all’andamento clinico e alla risposta alle terapie. A questo scopo, vengono definite modalità di controllo specialistico programmato e non programmato/a domanda.

3.4.3 Passaggio tra Centri Scompensi con caratterizzazione differente

All’interno della Rete il paziente potrà, in relazione al miglioramento ottenuto piuttosto che all’aggravarsi delle condizioni cliniche e/o per sopravvenuta fragilità, essere affidato a Centri SC di diversa tipologia o alla medicina generale. È peraltro auspicabile che solo un Centro SC, insieme al MMG, prenda in carico il paziente, per facilitare una gestione coordinata e unitaria, con l’eccezione dei pazienti che per gravità/complessità determinata dalla malattia cardiaca necessitano delle prestazioni di un Centro SC avanzato e non ne hanno uno a disposizione localmente.

All’interno della Rete sarà incentivata il più possibile la gestione territoriale, alla quale può collaborare la cardiologia ospedaliera, anche attraverso forme originali, quali la consu-

lenza specialistica presso aggregazioni della medicina generale (anziché presso gli ambulatori localizzati in ospedale), oltre che tramite strumenti di telemedicina in rapporto diretto con il paziente e/o con il suo MMG.

Sono inoltre incentivate le collaborazioni stabili tra i Centri SC di diversa tipologia o con diverso ventaglio di competenze in relazione a problematiche specifiche quali l’aritmologia ed i dispositivi elettrici, le procedure emodinamiche ed interventistiche, la chirurgia cardiaca del paziente con SC, la terapia sostitutiva renale, la terapia sostitutiva cardiaca.

3.5 Organizzazione del servizio

3.5.1 Sistemi di comunicazione

La comunicazione è un elemento cruciale all’interno della Rete e presuppone:

- una registrazione online delle attività in corso, pianificate ed eseguite sul paziente, accessibile da tutti gli operatori coinvolti secondo modalità predefinite che garantiscano sicurezza e privacy;
- lo scambio di dati clinici e protocolli, secondo dataset clinici e terminologie predefiniti e condivisi;
- l’individuazione di un minimo set di dati obbligatori che consenta di disporre delle informazioni indispensabili per la gestione del paziente, secondo il postulato: “un paziente condiviso, un unico sistema di registrazione condiviso”.

L’obiettivo generale, pertanto, dovrebbe essere:

- garantire la fruibilità di tutti i supporti tecnologici (numeri verdi, e-mail, accesso alle banche dati, ai registri, alle cartelle cliniche, alle refertazioni, alle lettere di dimissione, ecc.) utili a favorire la comunicazione fra operatori;
- coordinare a livello almeno regionale, tenendo conto delle indicazioni dei professionisti e delle società scientifiche più

rappresentative, l'utilizzo dei dati del paziente in forma aggregata, a scopo di valutazione e miglioramento della qualità e delle performance e a scopo di ricerca;

- rendere fruibili i servizi telematici a tutti gli attori che possono intervenire, anche solo occasionalmente o per un periodo limitato nel tempo, nella gestione del paziente con SC, quali la Rete integrata delle strutture ospedaliere delle ASL, i PS/DEA, gli studi e le altre aggregazioni dei MMG, i distretti, gli hospice e le organizzazioni per le cure domiciliari.

3.5.2 Competenze professionali e formazione degli operatori

È responsabilità dell'organizzazione dei servizi sanitari garantire che la Rete SC si avvalga di personale competente e aggiornato. Appare utile, dunque, che nel momento in cui venga pianificata dal decisore sanitario una Rete assistenziale dedicata allo SC vengano innanzitutto individuate le professionalità già operanti nel campo dello SC e che abbiano competenze riconosciute. Qualora tali professionalità non siano presenti è indispensabile che venga completato un adeguato piano di formazione del personale prima dell'inizio dell'attività dei Centri SC. È poi indispensabile prevedere un iter di formazione continua volta a consentire l'aggiornamento degli operatori coinvolti nella Rete.

Le competenze cardiologiche necessarie presso i Centri a livello territoriale non si discostano molto da quelle richieste alla cardiologia generale. Coloro che partecipano a un programma di lungo termine per lo scompenso dovrebbero però possedere capacità relazionali (relazione con i pazienti e con i partner della propria organizzazione e della Rete), capacità di lavorare in equipe, capacità di riconoscere precocemente gli elementi di sospetto diagnostico, gli indicatori di aggravamento e i segni di allarme. Qualora tali competenze non siano presenti è indispensabile che venga attuato un piano di formazione del personale prima dell'inizio dell'attività del centro. È poi indispensabile prevedere un iter di formazione continua inclusiva di momenti condivisi da tutti gli attori coinvolti, almeno nei nodi principali.

3.5.3 Governo della Rete

Le modalità di governo della Rete dovranno essere decise insieme tra i responsabili dei principali snodi, con il coordinamento della Regione, e coinvolgendo tutte le parti interessate, inclusa la cittadinanza. Il nucleo di governo della Rete si farà carico di:

- promuovere la definizione e l'implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici riabilitativi assistenziali (PDTRA);
- pianificare e attuare la riorganizzazione delle funzioni delle strutture ospedaliere e del territorio, della medicina generale e della cardiologia specialistica, nell'ottica della Rete, e il loro coordinamento. Dovranno essere definiti criteri minimi di carattere strutturale (personale dedicato, tipo di struttura e controllo delle competenze), i compiti, le responsabilità, le risorse, le modalità di comunicazione e di condivisione del fascicolo paziente, di riferimento del paziente da un punto all'altro della Rete, nonché le modalità di raccolta e analisi dei dati, della messa a disposizione dei flussi informativi (assistiti, accessi, personale), per l'audit clinico;
- definire gli indicatori di struttura, di processo e di esito, inclusi la qualità percepita e gli indicatori di natura economica, e attivarne il monitoraggio anche attraverso il ricorso a momenti formali di audit clinico-organizzativo;

- monitorare sistematicamente tutte le componenti della rete e del percorso assistenziale, con particolare riguardo alle criticità e alle problematiche del sistema che possono emergere in fase di attuazione (Tabella 4);
- promuovere la formazione, la crescita culturale, la condivisione degli obiettivi e la comunicazione fra tutti i professionisti coinvolti attraverso il supporto e la consultazione reciproca, la condivisione dei protocolli diagnostico-terapeutici, la discussione interattiva per la soluzione dei problemi clinici, la gestione condivisa dei casi complessi, gli eventi formativi, l'eventuale produzione di materiale didattico ed educativo.

3.5.4 Il percorso diagnostico-terapeutico riabilitativo assistenziale

Lo strumento operativo principale del lavoro in Rete è il PDTRA, con cui vengono individuate le sequenze degli interventi più idonei per far fronte ad una determinata patologia. I PDTRA dovrebbero essere multidisciplinari; avere espliciti criteri per la definizione di tempi ed attività; contenere obiettivi clinici chiari e condivisi; prevedere momenti di educazione dei pazienti; essere flessibili, in rapporto alle caratteristiche individuali dei pazienti; essere fondati, quando possibile, sui principi della "medicina basata sulle prove"; contemplare indicatori di performance.

Pur potendo differenziarsi nei contenuti e nel grado di dettaglio nelle diverse realtà locali, i PDTRA dovrebbero in linea generale contenere i seguenti punti, in accordo con le raccomandazioni delle linee guida:

- diagnosi di SC e la ricerca eziologica;
- impostazione e ottimizzazione del trattamento;
- individuazione dei fattori precipitanti esacerbazioni acute/progressione dello SC;
- valutazione dei fattori di rischio e delle comorbidità, anche in rapporto alle possibili interazioni sfavorevoli con la con-

Tabella 4. Criticità osservate o prevedibili nell'implementazione della Rete Scompenso.

1. Inadeguata scelta della popolazione target, ovvero inserimento nella rete di pazienti nei quali non è stata posta una corretta diagnosi di SC.
2. Limitazione della valutazione dei problemi attivi ad una sola fase della malattia, ospedaliera o territoriale, con mancata analisi dei bisogni di integrazione e continuità assistenziale.
3. Strumenti di valutazione inadeguati, o non validati da evidenze scientifiche, oppure inappropriati per le problematiche da valutare e per i cambiamenti da apportare.
4. Assenza di momenti/strumenti di comunicazione adeguati, sistematici e formali con gli operatori sanitari extraospedalieri per un follow-up efficace.
5. Gestione spontaneistica e individuale, ovvero basata sulla volontà dei singoli professionisti e non strutturata, responsabile e condivisa, dei progetti di intervento, che dovrebbero essere fortemente voluti e perseguiti dai gestori.
6. Eterogenea cultura e formazione e assenza di adeguate competenze nel campo dello SC dei professionisti coinvolti; scarsa motivazione e propensione al cambiamento degli attori; barriere che impediscono un efficace coordinamento tra le diverse figure professionali.
7. Mancato supporto istituzionale (direzioni delle Aziende Sanitarie e/o ospedaliere).

SC, scompenso cardiaco.

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

dizione di scompensato e al loro peso relativo nel determinare il quadro clinico e la prognosi;

- stratificazione del rischio. Nella definizione dei PDTRA è auspicabile che siano inseriti score di rischio che permettano di valutare la gravità della malattia e stimare la possibilità di sviluppare eventi nel follow-up, in modo da attivare percorsi più intensivi per i pazienti a rischio elevato. Da notare che gli score prognostici sono numerosissimi e possono essere in stime molto diverse per lo stesso paziente nello stesso momento⁵⁰⁻⁵². Non esiste un unico score ideale e bisognerà dunque scegliere gli score derivanti da popolazioni più affini a quella cui appartiene un determinato paziente⁵³;
- indicazioni per il ricovero. L'esplicitazione nel PDTRA dei criteri per il ricovero, soprattutto per quanto riguarda i percorsi intraospedalieri, è cruciale per l'ottimizzazione del corretto trattamento e l'impostazione delle procedure diagnostiche dei pazienti con SC, soprattutto se anziani fragili con disabilità;
- criteri di dimissibilità e contenuti della lettera di dimissione;
- contenuti della relazione clinica ambulatoriale;
- criteri di indirizzo alla riabilitazione cardiologica;
- criteri di attivazione delle cure domiciliari;
- criteri di contatto con le cure palliative;
- criteri di indirizzo a terapie interventistiche/chirurgiche;
- indicazione, conduzione e refertazione dei più comuni esami diagnostici;
- contenuti del programma educativo;
- indicazioni alla consulenza psicologica;
- criteri di richiesta di intervento dei servizi sociali;
- trattamento intraospedaliero in rapporto al profilo clinico e alle prospettive terapeutiche;
- modalità di follow-up e transizione domiciliare post-ricovero (Addenda 1 online);
- utilizzo di strumenti di telemedicina e/o monitoraggio remoto dei portatori di dispositivo elettrico (Addenda 2 online).

4. IL PROCESSO ASSISTENZIALE AMBULATORIALE

La chiara esplicitazione dei compiti dell'ambulatorio attraverso la descrizione dell'attività medica e infermieristica (Tabella 5), della documentazione presente e delle procedure da adottare in ogni centro è strumento cruciale per rendere omogeneo il percorso del paziente all'interno della Rete e per la trasparente disseminazione dell'offerta assistenziale alla popolazione.

4.1 Documentazione

Gli Ambulatori SC registrano dati e informazioni che riflettono i protocolli adottati e che consentono la gestione clinica dei casi, la conduzione di programmi di ricerca, la valutazione e il controllo dell'attività. In ogni Ambulatorio SC saranno disponibili:

- registro prestazioni;
- cartella clinica ambulatoriale ove sono registrati: a) consenso al trattamento dei dati personali, b) inquadramento diagnostico, c) valutazione prognostica con scale validate, d) piano terapeutico, e) valutazione dell'efficacia del trattamento, f) cadenza del successivo follow-up;
- relazione al medico curante, comprensiva del piano diagnostico-terapeutico.

4.2 Procedure e istruzioni operative

Gli Ambulatori SC si dotano di procedure e istruzioni operative per:

- la garanzia delle caratteristiche qualitative delle prestazioni dichiarate dal Servizio;
- l'interazione con le cure primarie e con gli altri livelli ambulatoriali all'interno della rete;
- la raccolta standardizzata dei dati per il set di indicatori da monitorare per gli audit;
- l'utilizzo di strumenti di valutazione della qualità percepita da parte del paziente.

La Tabella 6 descrive i domini di attività dell'Ambulatorio SC e sintetizza i concetti chiave che strutturano tali attività. Gli indicatori di qualità delle cure⁵⁴ che dovrebbero essere implementati nella Rete cardiologica sono riassunti nella Tabella 7.

5. STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE DEGLI AMBULATORI/CENTRI SCOMPENSO NELLA RETE

I bisogni assistenziali in relazione alla realtà epidemiologica della popolazione con SC e alle dotazioni strutturali ospedaliere impongono che nell'organizzazione della rete vengano definiti profili organizzativi specifici in grado di rispondere efficacemente alle esigenze dei pazienti nelle diverse fasi della malattia.

Gli Ambulatori/Centri SC *territoriali* sono rivolti alla fascia numericamente prevalente della popolazione con scompenso, con iter diagnostico-terapeutico definito in remissione di malattia. Essi si interfacciano con le cure primarie per il supporto alla gestione dei pazienti stabili, la periodica rivalutazione per la verifica di nuove necessità diagnostiche o opzioni terapeutiche che insorgano durante la storia naturale della malattia, la

Tabella 5. Attività cliniche svolte dagli Ambulatori Scompenso.

Attività medica	Attività infermieristica ^a
<ul style="list-style-type: none"> • Visita, esame obiettivo rilevazione parametri vitali e antropometrici. • Individuazione di reperti di congestione centrale o periferica. • Analisi dei sintomi, definizione di classe NYHA. • Valutazione degli esami di laboratorio per il controllo delle comorbidità. • Revisione e ottimizzazione della terapia farmacologica e non farmacologica. • Esecuzione di controlli strumentali periodici. • Valutazioni funzionali secondo la tipologia di ambulatorio (test del cammino, cardiopolmonare). 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione multidimensionale. • Monitoraggio. • Valutazione dell'aderenza terapeutica. • Formazione di paziente e familiari. • Counseling personalizzato. • Promozione dell'autogestione. • Piano personalizzato di assistenza.

^aAddenda 4 online.

Tabella 6. Domini di attività dell'Ambulatorio Scompenso.

Dominio	Contenuti chiave
Valutazione funzionale	<ul style="list-style-type: none"> • Classe NYHA: ad ogni visita. • Test del cammino: valutazione basale e in base ad esigenze cliniche. • Test cardiopolmonare: SC avanzato candidati a sostituzione di cuore.
Qualità di vita percepita	<ul style="list-style-type: none"> • Questionari generici (SF36, EuroQoL). • Questionari validati specifici (Minnesota Living with Heart Failure, Kansas City Cardiomyopathy).
Revisione e ottimizzazione della terapia farmacologica	<ul style="list-style-type: none"> • Schema di istruzioni scritte standardizzato (indicazioni effetti collaterali comuni, interferenti di ogni farmaco). • Spiegazione al paziente e documentazione in cartella ambulatoriale di ogni variazione dello schema. • Revisione sistematica di tutti i medicinali assunti, compresi farmaci da banco e integratori. • Revisione delle intolleranze farmacologiche/allergie per rivalutare trattamenti utili sospesi o non iniziati. • Sistematica valutazione dell'aderenza terapeutica e ricerca delle cause di inosservanza al regime prescritto. • Metodo per identificare sistematicamente i pazienti eleggibili che non ricevono farmaci appropriati.
Revisione e ottimizzazione della terapia con dispositivi	<ul style="list-style-type: none"> • Metodo per identificare sistematicamente i pazienti eleggibili che non ricevono terapia con dispositivi (rimozione di cause reversibili di SC, adeguata titolazione dei farmaci, attenta valutazione dell'aspettativa di vita). • Sistema di comunicazione con gli specialisti elettrofisiologi per evitare duplicazioni/indicazioni contrastanti. • Formazione ai fondamenti della gestione dei dispositivi per riferire il paziente quando sia necessario riprogrammare il dispositivo o in caso di malfunzionamento. • Documentazione nella cartella clinica di variazioni nei parametri del dispositivo, pur se disposta in altra sede. • Discussione pianificata con i pazienti su rischi/benefici delle terapie elettriche.
Valutazione nutrizionale	<ul style="list-style-type: none"> • Restrizione dell'apporto di sodio e liquidi per limitare ritenzione di fluidi/minimizzare dose dei diuretici. • Collaborazione di un dietista al team. • Registrazione in cartella e valutazione sequenziale del peso e dell'indice di massa corporea. • Indicazioni dietetiche personalizzate per comorbidità (es. diabete, obesità, dislipidemia, insufficienza renale). • Prevenire cachessia cardiaca da ridotta sintesi e assorbimento di nutrienti per congestione epatica e intestinale.
Follow-up programmato	<ul style="list-style-type: none"> • Garantiti accessi programmati o in urgenza. • Garantito follow-up precoce post-dimissione dei pazienti a rischio elevato. • Contatti entro 72h post-dimissione di pazienti a rischio elevato. • Follow-up ravvicinato fino ad adeguata educazione di paziente e familiari e una stabilità clinica. • Successivi controlli cadenzati in base ad esigenze, prevedendo ripresa in carico territoriale per pazienti stabili. • Monitoraggio programmato di parametri biochimici o strumentali in dipendenza dal tipo di terapia in corso.
Comunicazione-educazione di pazienti e familiari	<ul style="list-style-type: none"> • La comunicazione inadeguata genera insoddisfazione nei pazienti e compromette gli esiti clinici. • Impostare una comunicazione aperta e sensibile che consenta ai pazienti di esprimere bisogni e desideri. • Esplicitare le potenziali complicazioni legate al decorso della malattia e le opzioni terapeutiche disponibili. • Indagare potenziali difetti di comprensione della loro realtà clinica da parte dei pazienti. • Tenere conto delle discrepanze fra variabilità nell'aspettativa di vita dei singoli e le stime degli score validati.
Direttive anticipate per la progressione della malattia alla fase avanzata e terminale	<ul style="list-style-type: none"> • Indagare le percezioni di pazienti e familiari relativamente alla progressione della malattia e alle scelte da compiere nelle fasi più avanzate dello SC. • Le direttive anticipate indicheranno i desideri del paziente rispetto alla rianimazione cardiopolmonare, all'eventuale disattivazione del defibrillatore, a procedure invasive o chirurgiche, al ricovero ospedaliero. • La pianificazione delle opzioni di cura e direttive anticipate vanno registrate nella cartella ambulatoriale.
Formazione continua del personale	<ul style="list-style-type: none"> • Addestramento infermieristico specifico (elementi di fisiopatologia, farmacologia, approccio all'autogestione delle cure, problematiche psicosociali, qualità di vita e cure palliative). • Training specifico per ambulatori rivolti a pazienti con SC avanzato candidati a terapia di sostituzione cardiaca. • Promozione dell'audit come fondamentale sistema di autoapprendimento per il miglioramento clinico.
Valutazione della qualità delle cure	<ul style="list-style-type: none"> • La maggior parte degli indicatori adottati a livello internazionale si riferisce al processo di cura^{37,54}. • Gli indicatori di struttura includono dotazioni e personale in grado di consentire una gestione appropriata dei volumi di attività. • Implementare un monitoraggio continuo degli indicatori, longitudinale a livello del singolo ambulatorio e trasversale di confronto fra diversi ambulatori. • I processi di audit risultano facilitati se esistono sistemi elettronici di archiviazione condivisi.

SC, scompenso cardiaco.

Tabella 7. Indicatori di qualità delle cure per gli Ambulatori Scompenso.

<p>Indicatori di processo correlati al programma ambulatoriale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempi d'attesa per una prima visita. • Proporzione di pazienti con relazioni ambulatoriali per il medico curante. • Numero di eventi formativi effettuati dal team. • Compilazione di un questionario di gradimento. <p>Indicatori di processo correlati al paziente</p> <p>Registrazione in cartella di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eziologia dello scompenso. • Classe NYHA o altro parametro di capacità funzionale • Segni e sintomi di congestione/parametri vitali/dati di laboratorio. • Attività educativa e formazione all'autocura. <p>Misura quantitativa della frazione di eiezione.</p> <p>In presenza di disfunzione sistolica e in assenza di controindicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-inibitori/ARB prescritti e prescritti a dosi target. • Betabloccanti prescritti e prescritti a dosi target. • Antagonisti del recettore mineralocorticoide prescritti e prescritti a dosi target. <p>In presenza di fibrillazione atriale e in assenza di controindicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulanti orali^a. <p>In presenza di criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defibrillatore impiantabile. • Terapia di resincronizzazione cardiaca. <p>Indicatori di esito</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di riospedalizzazioni a 1, 3, 12 mesi per tutte le cause, per causa CV, per SC. • Mortalità. • Qualità di vita.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CV, cardiovascolare; SC scompenso cardiaco. Modificata da Jessup et al.⁵⁴.
^aAddenda 3 online.

pronta gestione di instabilizzazioni incipienti. Questa tipologia di ambulatorio, attualmente del tutto minoritaria nella Rete cardiologica, risponde alla crescente esigenza di gestione delle patologie croniche in comunità e potrà svilupparsi in stretto parallelismo con l'evoluzione organizzativa della medicina generale. Le competenze cardiologiche necessarie presso i centri territoriali non si discostano molto da quelle richieste alla Cardiologia generale, tuttavia la presenza di personale con competenze specifiche nel campo dello SC con un'attività clinica dedicata, che eventualmente si affianchi a quella meno specifica propria di un ambulatorio territoriale, ne qualifica l'appartenenza alla rete.

Gli Ambulatori/Centri SC *ospedalieri* si occupano dei pazienti con malattia di nuova insorgenza che necessitino di una definizione diagnostica e impostazione terapeutica o in fase precoce post-dimissione dopo un ricovero per SC acuto, interfacciandosi con i reparti di medicina, per la verifica della stabilizzazione e la conclusione dell'iter diagnostico-terapeutico attraverso dotazioni strutturali proprie o in collegamento funzionale. Essi attivano percorsi di consulenza palliativistica per la condivisione della competenza cardiologica nelle cure della fase terminale della vita, al fine di evitare approcci aggressivi non proporzionati alle esigenze del singolo paziente e ridurre ricoveri impropri in terapia intensiva.

Gli Ambulatori/Centri SC *avanzato* prendono in carico la minoranza di pazienti in una fase avanzata di malattia che, per la labilità della loro condizione clinica e per la candidabilità ad opzioni di trattamento ad alto costo, richiedono competenze e dotazioni superspecialistiche. All'interno di questo gruppo i centri con programmi di terapia sostitutiva cardiaca, numericamente minoritari e rispondenti a criteri di accreditamento nazionale/regionale specificamente regolamentati, trovano nella condivisione in Rete di competenze, protocolli e percorsi, la possibilità di esperire valutazioni e procedure preliminari alla candidatura alla sostituzione di cuore e di riaffidare in carico per competenza territoriale o preferenza espressa i pazienti che sono in attesa o sono già stati sottoposti a terapia sostitutiva. La collocazione in un'area comune per lo scompenso avanzato è funzionale a garantire la massima efficienza nell'operatività dei programmi ad accreditamento istituzionale.

Le schede riportate dettagliano, a fronte delle procedure comuni indicate nei paragrafi precedenti, le specificità di ciascuna tipologia di ambulatorio.

5.1 Ambulatorio/Presidio Scompenso territoriale

5.1.1 Collocazione

L'Ambulatorio SC territoriale può essere collocato: a) sul territorio nell'ambito di forme organizzative complesse della medicina generale (unità territoriale di assistenza primaria, case della salute, aggregazioni funzionali territoriali, gruppi di cure primarie); b) nell'ambito della specialistica ambulatoriale; c) in strutture degenziali non cardiologiche (medicina interna, geriatria, medicina d'urgenza); d) in presidi con solo PS; e) in strutture intermedie di lungodegenza; f) in strutture riabilitative cardiologiche.

5.1.2 Tipologia di paziente eleggibile

Pazienti già sottoposti a stratificazione del rischio e ad eventuale ricerca eziologica o per i quali comunque l'iter diagnostico-terapeutico sia stato definito chiuso o in corso, in accordo con l'Ambulatorio SC cardiologico ospedaliero. In presenza di strumentazione ecocardiografica questi ambulatori partecipano all'iter diagnostico.

La stabilità clinica in pazienti con SC cronico viene definita da: a) sintomi invariati da almeno 15 giorni in terapia medica orale; b) dosi di diuretico invariate da almeno 15 giorni; c) assenza di segni di congestione (edemi, rantoli, turgore giugolare); d) assenza di ipotensione sintomatica

5.1.3 Requisiti

Requisiti strutturali rispondenti alle normative regionali per l'accreditamento delle strutture ambulatoriali.

5.1.4 Dotazioni

- Sfigmomanometro.
- Elettrocardiografo.
- Saturimetro.
- Bilancia.

La dotazione di strumentazione ecocardiografica è auspicabile, perché consente di obiettivare la disfunzione cardiaca e qualifica pertanto la possibilità di porre diagnosi di SC.

5.1.5 Attività minima (volumi) e personale

- Agenda e/o giornate dedicate per pazienti affetti da SC.
- Personale: almeno un medico dedicato all'attività supportato da un infermiere.

5.1.6 Competenze

Personale medico ed infermieristico con esperienza nella cura del malato affetto da SC e conoscenze specifiche nell'ambito diagnostico e terapeutico di questa patologia. Le competenze cliniche specifiche dello staff degli Ambulatori/Presidi territoriali includono:

- conoscenze:
 - fisiopatologia, diagnosi differenziali, stadi e storia naturale dello SC;
 - dati anamnestici e reperti obiettivi caratteristici dello SC e loro limiti nella valutazione delle sindromi da SC;
 - indicazioni, controindicazioni, farmacologia clinica ed effetti collaterali dei farmaci per lo SC;
 - terapia farmacologica e non farmacologica appropriata per la prevenzione dello SC acuto nei pazienti con insufficienza cardiaca latente o conclamata;
 - effetti sugli altri organi dello SC, conseguenze metaboliche e interazione con altre malattie sistemiche;
- capacità:
 - riconoscere e trattare le aritmie cardiache, identificare i candidati appropriati per l'impianto di defibrillatore, per la terapia di resincronizzazione cardiaca e per l'ablazione dell'aritmia;
 - valutare e trattare pazienti con SC di nuova diagnosi o cronico;
 - interpretare il risultato delle indagini di imaging nella valutazione dei pazienti con SC;
 - valutare dall'anamnesi e dall'esame obiettivo, congestione e perfusione;
 - identificare i candidati appropriati per le cure palliative e l'hospice;
 - riconoscere e trattare le comorbilità nei pazienti con SC;
 - riconoscere, trattare ed eventualmente richiedere una valutazione specialistica per la depressione o l'ansia nei pazienti con SC, come componente integrante del trattamento;
 - individuare e affrontare le barriere economiche, culturali e sociali alle raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche;
 - utilizzare un approccio di team, multidisciplinare e integrato, alla gestione dei pazienti, anche per quanto riguarda il passaggio tra diversi contesti e le cure palliative;
 - identificare il contesto appropriato per i diversi stadi di SC;
 - incorporare le valutazioni di costo-beneficio e le considerazioni economiche nelle decisioni concernenti le procedure diagnostiche e terapeutiche;
 - gestire gli aspetti problematici del fine vita, compresa la comunicazione con la famiglia;
 - comunicare ed educare pazienti e familiari con differente background culturale, etnico e socio-economico;
 - prendere decisioni condivise con il paziente, comprese le scelte diagnostiche e terapeutiche.

5.1.7 Prestazioni

- Invio all'Ambulatorio/Centro ospedaliero del paziente con nuova diagnosi per la diagnosi "eziologica" qualora questa non sia già chiara in base ai dati disponibili.
- Consulenza e presa in carico per l'ottimizzazione della te-

rapia farmacologica, la verifica della stabilità e il riferimento agli Ambulatori SC ospedalieri ove appropriato.

- Supporto alle strutture dedicate alla cura/gestione domiciliare di pazienti fragili.
- Integrazione con la Rete delle cure palliative quando presente o con Centri di aiuto per le fasi terminali della malattia.

5.2 Ambulatorio/Centro Scopenso cardiologico ospedaliero

5.2.1 Collocazione

L'Ambulatorio SC cardiologico ospedaliero si colloca in ospedali dotati di strutture cardiologiche e degenza ordinaria e/o UTIC e/o laboratorio di emodinamica e/o laboratorio di elettrofisiologia.

Rispetto all'Ambulatorio SC territoriale, l'Ambulatorio SC cardiologico ospedaliero assicura il completamento dell'iter diagnostico-terapeutico con l'esecuzione di procedure cardiologiche diagnostiche e terapeutiche di tipo interventistico per dotazione strutturale propria o in collegamento funzionale con altro centro ospedaliero.

5.2.2 Tipologia di paziente eleggibile

Pazienti con SC di nuova insorgenza e/o recentemente instabilizzato da sottoporre a stratificazione del rischio e/o ricerca eziologica o per i quali sia aperto l'iter diagnostico-terapeutico relativamente a procedure cardiologiche diagnostiche e terapeutiche.

5.2.3 Requisiti

Requisiti strutturali rispondenti alle normative regionali per l'accreditamento delle strutture eroganti procedure specialistiche diagnostiche e terapeutiche ambulatoriali.

- Uno o più ambulatori dedicati.
- Day-hospital e/o day-service e/o macroattività ambulatoriali complesse (MAC).
- Se l'attività in regime di day-hospital o MAC viene espletata all'interno di altri ambiti di degenza dello stesso ospedale, sono predisposte delle procedure specifiche: a) per descrivere le modalità di utilizzo dei posti letto in termini di accessibilità/disponibilità; b) per regolare la disponibilità della sala operatoria e/o di una sala di diagnostica per immagini.
- Dotazione strutturale o collegamento funzionale con un laboratorio di elettrofisiologia in grado di effettuare terapia elettrofisiologica/elettrostimolazione, inclusa la resincronizzazione cardiaca.
- Dotazione strutturale o collegamento funzionale con un laboratorio di emodinamica.
- Competenza nella gestione in degenza ordinaria del paziente con SC riacutizzato con possibilità di impiego di tecniche di ventilazione non invasiva, terapia di sostituzione del rene (UHF/CVVH/emodialisi) ed eventuale assistenza temporanea al circolo.

5.2.4 Dotazioni

- Sfigmomanometro.
- Elettrocardiografo.
- Saturimetro.
- Bilancia.
- Ecocardiografo.

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

- Defibrillatore.
- Carrello per l'esecuzione di prelievi e medicazioni.

Disponibilità ad eseguire in sede o in collegamento funzionale con altra struttura:

- ECG Holter.
- Ergospirometria.
- Imaging avanzato.
- Programma di monitoraggio remoto dei dispositivi e controllo elettronico dei dispositivi impiantabili.

5.2.5 Attività minima (volumi)

- Attività per esterni almeno 2 giorni la settimana con erogazione di tutte le prestazioni di cardiologia previste in regime ambulatoriale, day-hospital, day-service, MAC.
- Accesso rapido (entro 48-72h) in caso di prima valutazione in paziente instabile o di instabilizzazione.
- Follow-up telefonico infermieristico specialistico per pazienti instabili.

5.2.6 Personale

L'Ambulatorio SC ospedaliero è coordinato da uno specialista cardiologo. Il medico cardiologo deve possedere una competenza specifica nel campo dello SC e deve essere coadiuvato da uno o più infermieri dedicati, direttamente responsabili dei percorsi assistenziali per i soggetti che afferiscono alla struttura.

È auspicabile il coinvolgimento, in un team multidisciplinare, di altre professionalità mediche (internisti, geriatri, nefrologi, ecc.) e non mediche (psicologi, nutrizionisti, dietisti, fisioterapisti).

Il cardiologo attiva strumenti di collaborazione con i medici del PS/DEA.

5.2.7 Competenze

Le competenze cliniche specifiche dello staff degli Ambulatori SC ospedalieri includono la conoscenza delle indicazioni, controindicazioni e farmacologia clinica dei farmaci utilizzati per la terapia dello SC di qualsiasi eziologia e gravità e nelle popolazioni "speciali":

- capacità:
 - valutare e trattare pazienti con SC di nuova diagnosi, cronico e acuto;
 - ottenere e incorporare in modo appropriato i dati ricavati dall'anamnesi, dagli esami di laboratorio e dalle indagini di imaging nella valutazione e nella gestione dei pazienti con SC;
 - selezionare e implementare l'appropriato trattamento delle aritmie, compreso l'utilizzo di defibrillatore, resincronizzazione cardiaca e ablazione dell'aritmia in pazienti con SC di ogni eziologia e gravità;
 - gestire pazienti con SC e comorbilità complesse che contribuiscono in modo importante a determinare il quadro clinico;
 - utilizzare efficacemente un approccio multidisciplinare nel monitorare l'andamento dei pazienti con SC al fine di mantenerne la stabilità ed evitare le ospedalizzazioni potenzialmente prevenibili.

5.2.8 Prestazioni

L'Ambulatorio SC cardiologico ospedaliero garantisce una tempestiva attività di consulenza e presa in carico per la conferma della diagnosi di SC, la stratificazione del rischio,

l'ottimizzazione della terapia farmacologica e il riferimento a strutture con livello di complessità maggiore, ove appropriato per le esigenze gestionali del singolo paziente.

L'Ambulatorio SC cardiologico ospedaliero garantisce inoltre:

- l'invio secondo procedure predefinite alle strutture a livello di complessità inferiore dei pazienti stabili a basso rischio di ospedalizzazione per SC;
- il possibile supporto alle strutture dedicate alla cura di pazienti con necessità di gestione domiciliare (pazienti fragili e/o terminali) mediante esecuzione di valutazioni diagnostiche e/o telemonitoraggio (Addenda 5 online);
- l'integrazione con la rete delle cure palliative quando presente o con Centri di aiuto per le fasi terminali della malattia;
- la collaborazione alla creazione di percorsi condivisi fra unità operative (PS/DEA, Medicina, Cardiologia) che esplicitino i criteri di appropriatezza di ricovero in UTIC e di trasferimento nei reparti di degenza ordinaria o di cure intermedie e accesso alla rete di cure palliative, l'accesso all'Osservazione Breve con successivo presa in carico da parte dell'Ambulatorio SC dei pazienti a basso rischio afferenti al PS/DEA;
- l'attivazione, in collaborazione con il personale non medico, di un programma di attività educativa e di prevenzione delle instabilizzazioni e della progressione della malattia, anche attraverso la preparazione di materiale didattico/educativo per pazienti e caregiver;
- la formazione e aggiornamento sullo SC del personale medico ed infermieristico interni ed esterni alla struttura;
- la promozione dell'attività di ricerca.

5.3 Ambulatorio/Unità Scompeso Avanzato e programma di terapia sostitutiva cardiaca

5.3.1 Collocazione

L'Ambulatorio e l'Unità Scompeso Avanzato sono collocati in ospedali dotati di Strutture Complesse di Cardiologia con degenza ordinaria e UTIC, laboratorio di emodinamica operativo h24, 7/7 giorni, elettrofisiologia e cardiocirurgia, con programma integrato medico-chirurgico per il trattamento dello SC avanzato. Nell'ambito delle Unità e degli Ambulatori SC Avanzato si collocano i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca (trapianto di cuore e/o assistenza meccanica al circolo [MCS]).

5.3.2 Tipologia di paziente eleggibile

Afferiscono all'Ambulatorio SC Avanzato i pazienti a più elevata complessità di gestione ovvero:

- alto rischio di riacutizzazione (severa limitazione funzionale e/o severa compromissione della funzione ventricolare sinistra);
- in carico all'Ambulatorio SC cardiologico ospedaliero, ma bisognosi di valutazioni diagnostiche e trattamenti terapeutici non disponibili in quell'ambulatorio;
- che necessitano di completare l'iter terapeutico con procedure cardiocirurgiche;
- con SC avanzato. Per SC avanzato si intende, in base alla definizione dell'Heart Failure Association della Società Europea di Cardiologia²⁰, la presenza di: sintomi di classe NYHA III-IV, frequenti episodi di congestione e/o ipoperfusione, evidenza di severa disfunzione cardiaca, grave

compromissione della capacità funzionale, storia di 2 o più ospedalizzazioni per SC nei 6 mesi precedenti nonostante terapia ottimale (inclusa terapia di resincronizzazione cardiaca).

I Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca dovrebbero essere principalmente dedicati alle seguenti tipologie di pazienti con SC avanzato:

- pazienti con SC avanzato candidabili a terapia sostitutiva cardiaca (trapianto di cuore o impianto di MCS di lungo periodo);
- pazienti già sottoposti a terapia sostitutiva cardiaca.

Possono essere seguiti presso l'Ambulatorio SC Avanzato ospedaliero pazienti stabili a minore complessità che sono però afferiti al Centro per l'ingresso alla Rete.

5.3.3 Requisiti

Requisiti strutturali rispondenti alle normative regionali per l'accreditamento delle strutture eroganti procedure specialistiche diagnostico-terapeutiche nei seguenti ambiti:

- ambulatoriali (uno o più Ambulatori dedicati);
- day-hospital, day-service e/o MAC in strutture autonome e dedicate. Se l'attività in regime di day-hospital o MAC viene espletata all'interno di altri ambiti di degenza dello stesso ospedale, sono predisposte delle procedure specifiche per: a) descrivere le modalità di utilizzo dei posti letto in termini di accessibilità/disponibilità, b) regolare la disponibilità della sala operatoria e/o di una sala di diagnostica per immagini;
- team multidisciplinare di riferimento gestito in collaborazione tra cardiologi e cardiocirurghi e infermieri specialisti case manager, e integrato da altre figure secondo necessità (es. infettivologo, nefrologo, ematologo ma anche psicologo, psichiatra, specialista di terapia del dolore/cure palliative, fisioterapista, dietista, assistente sociale, ecc.), che si fa carico del follow-up in modo strutturato;
- laboratorio di elettrofisiologia in grado di effettuare terapia elettrofisiologica e di elettrostimolazione, inclusa la resincronizzazione cardiaca;
- laboratorio di emodinamica operativo h24, 7/7 giorni, in grado di effettuare anche biopsie endomiocardiche;
- competenze cardiocirurgiche, cardiologiche, anestesio-logiche, intensivistiche e infermieristiche idonee a prendersi cura dei pazienti nelle diverse fasi di malattia, con particolare riferimento alla disponibilità di cure intensive;
- integrazione con la rete delle cure palliative quando presente o con Centri di aiuto per le fasi terminali della malattia.

Per i Centri Trapianto, requisiti rispondenti alla normativa vigente; i Centri Trapianto dovrebbero inoltre avere anche un programma di MCS.

Per i Centri MCS, in accordo con quanto delineato⁴⁹, competenze e dotazioni multispecialistiche: oltre alle competenze superspecialistiche in ambito cardiologico e cardiocirurgico, il Centro deve essere dotato delle tecnologie e competenze idonee ad affrontare la diagnosi e il trattamento delle diverse potenziali complicanze della terapia sostitutiva cardiaca: radiologia diagnostica e interventistica, endoscopia digestiva diagnostica e interventistica, specialisti in malattie infettive, neurologia, neurochirurgia, medicina di laboratorio, anatomia patologica con esperienza nella valutazione delle biopsie endomiocardiche, chirurgia generale, psicologia e psichiatria.

Per i Centri MCS formale convenzione con un Centro Trapianti e impianto di almeno 5 apparecchi all'anno.

5.3.4 Dotazioni

- Elettrocardiografo.
- Ecocardiografo.
- Defibrillatore.
- Carrello per l'esecuzione di prelievi e medicazioni.
- Sistema di monitoraggio telemetrico (con saturimetro e misuratore di pressione arteriosa non invasivo).
- Per i Centri MCS dotazione tecnologica per il monitoraggio degli apparecchi di MCS.
- Programma di monitoraggio remoto dei dispositivi e controllo elettronico dei dispositivi impiantabili: collegamento funzionale o dotazione strutturale.
- ECG Holter.
- Ergospirometria.
- Imaging avanzato (risonanza magnetica cardiaca).
- Medicina nucleare nel Centro.

5.3.5 Attività minima (volumi)

- Attività per esterni almeno 3 giorni la settimana con erogazione di tutte le prestazioni di cardiologia previste in regime ambulatoriale, day-hospital, day-service, MAC.
- Accesso rapido (entro 48-72h) in caso di prima valutazione in paziente instabile o di instabilizzazione.
- Per i pazienti instabili è previsto un follow-up telefonico da parte di infermieri specialisti.
- Per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca è garantita una pronta disponibilità per l'emergenza: servizio di consulenza telefonica e assistenza specialistica in ospedale in emergenza h24, 7/7 giorni.

5.3.6 Personale

Equipe multidisciplinare di personale dedicato adeguato all'attività erogata, comprendente:

- almeno 3 specialisti in cardiologia con competenza specifica nel campo dello SC;
- infermieri dedicati in numero e debito orario adeguati alle complessità dei quadri clinici e dei bisogni assistenziali di minima, direttamente responsabili dei percorsi assistenziali per i soggetti che afferiscono alla struttura;
- cardiocirurghi esperti nel trattamento dello SC;
- per i Centri con programma di terapia cardiaca sostitutiva, i cardiologi, cardiocirurghi e gli infermieri devono anche essere esperti nella gestione dei riceventi di MCS e, per i Centri Trapianto, di trapianto cardiaco; è tuttavia auspicabile che anche gli operatori degli Ambulatori/Unità SC Avanzato senza programma MCS acquisiscano le competenze necessarie alla gestione dei portatori di MCS, così da poter farsi carico del follow-up, in collaborazione con il centro impiantatore;
- psicologi con organizzazione flessibile in rapporto al volume di casistica trattata e alle necessità dei pazienti.

Il cardiologo attiva strumenti di collaborazione con i medici del PS/DEA ed altri specialisti medici (internisti, geriatri, nefrologi, ecc.) e non medici (nutrizionisti, dietisti, fisioterapisti).

5.3.7 Competenze

Secondo quanto descritto nel Core Cardiovascular Training Statement 4⁵⁴ dell'American College of Cardiology Founda-

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

tion/American Heart Association, le competenze cliniche specifiche dello staff degli Ambulatori per le Cure del Paziente Avanzato e programma di terapia sostitutiva cardiaca sono:

- conoscenza delle strategie diagnostiche e terapeutiche per i pazienti con SC non secondario a cardiopatia ischemica, compresi i pazienti con cardiomiopatie infiltrative e restrittive, cardiomiopatie familiari e cardiomiopatie associate alla chemioterapia e alla gravidanza;
- conoscenza delle strategie terapeutiche per popolazioni di pazienti particolari, come quelli con cardiopatie congenite e pneumopatie croniche;
- capacità di valutare e gestire pazienti con SC grave nonostante la terapia;
- capacità di interpretare i risultati degli studi di imaging nei pazienti con SC avanzato o con forme infrequenti di SC;
- capacità di interpretare e utilizzare i risultati del test da sforzo cardiopolmonare per le decisioni terapeutiche nei pazienti con SC, comprese le raccomandazioni riguardo all'attività fisica;
- capacità di gestire pazienti con SC avanzato, anche portatori di MCS (per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca ma, in prospettiva, per tutti i Centri SC Avanzato) e aritmie complesse, in collaborazione con gli elettrofisiologi;
- capacità di incorporare i risultati delle misurazioni emodinamiche e del monitoraggio emodinamico nel processo decisionale del trattamento dei pazienti con SC avanzato di qualunque eziologia o portatori di MCS (per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca ma, in prospettiva, per tutti i Centri SC Avanzato);
- conoscenza delle indicazioni, controindicazioni e farmacologia clinica dei farmaci endovenosi, vasoattivi e inotropi utilizzati per sostenere il circolo nello SC avanzato refrattario;
- competenza nel trattamento dello SC refrattario con l'impiego di sistemi di supporto temporaneo al circolo (es. contropulsatore aortico, ossigenazione extracorporea a membrana, Impella);
- competenza nell'impiego di tecniche di ventilazione invasiva e non invasiva;
- competenza nell'impiego di terapia di sostituzione del rene (UHF/CVVH/emodialisi);
- conoscenza delle indicazioni per l'invio al Centro Trapianti/MCS per valutazione per terapia sostitutiva cardiaca;
- conoscenza delle tipologie e delle indicazioni all'MCS;
- capacità di discutere in modo chiaro e oggettivo le opzioni terapeutiche per lo SC avanzato, comprese le cure palliative, il trapianto e l'MCS;
- capacità di utilizzare le appropriate indagini di screening di base (in particolare extracardiaco) per valutare la candidabilità alla terapia sostitutiva cardiaca;
- capacità di richiedere tutte le indagini appropriate e di incorporarne i risultati nella valutazione della candidabilità di un paziente al trapianto o all'impianto di MCS (per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca);
- capacità di identificare eventuali barriere finanziarie, sociali o emotive che possano pregiudicare il buon risultato della terapia sostitutiva cardiaca;
- capacità di giudicare se un paziente è un candidato appropriato al trapianto o all'impianto di un MCS;
- capacità di valutare e gestire i riceventi di trapianto cardiaco/portatori di MCS (per i Centri con programma di tera-

pia sostitutiva cardiaca ma, in prospettiva, per tutti i Centri SC Avanzato per quanto riguarda i portatori di MCS);

- conoscenza delle indicazioni e del razionale clinico della terapia farmacologica nei riceventi di trapianto cardiaco/portatori di MCS (per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca ma, in prospettiva, per tutti i Centri SC Avanzato per quanto riguarda i portatori di MCS);
- conoscenza della farmacologia clinica e dell'utilizzo dei farmaci immunosoppressori nonché delle altre terapie per il trattamento del rigetto acuto (per i Centri Trapianto);
- capacità di gestire il passaggio dall'ospedale al domicilio/altra struttura sanitaria dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cuore o l'impianto di un MCS (per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca);
- capacità di gestire il passaggio dall'ospedale al domicilio verso altre strutture sanitarie dei pazienti in terapia inotropica cronica;
- capacità di guidare e comunicare con il team multidisciplinare di trapianto e MCS (per i Centri con programma di terapia sostitutiva cardiaca).

5.3.8 Prestazioni

L'attività in regime di degenza ordinaria, in day-hospital o MAC è espletata in strutture autonome. L'Ambulatorio SC Avanzato si occupa di:

- presa in carico della tipologia di pazienti precedentemente descritta;
- completamento dell'iter diagnostico e terapeutico;
- invio ai Centri per la terapia sostitutiva cardiaca dei pazienti candidabili eseguendo:
 - ricerca di tutte le cause potenzialmente reversibili di SC;
 - valutazione di gravità secondo la classe NYHA e il profilo INTERMACS;
 - valutazione dell'idoneità a trapianto, per i pazienti di età <65 anni, con procedure di screening generali, in particolare di screening extracardiaco;
 - valutazione dell'idoneità all'impianto di MCS con procedure di screening generali, in particolare di screening extracardiaco (Addenda 6 online);
 - stratificazione prognostica con score multiparametrici validati (es. Heart Failure Survival Score; Seattle Heart Failure Model)^{50,51};
- invio secondo procedure predefinite alle strutture a livello di complessità inferiore dei pazienti stabili a basso rischio di ospedalizzazione per SC;
- supporto alle strutture dedicate alla cura di pazienti con necessità di gestione domiciliare (pazienti fragili e/o terminali) mediante esecuzione di valutazioni diagnostiche e/o telemonitoraggio;
- collaborazione alla creazione di percorsi condivisi fra unità operative (PS/DEA, Medicina, Cardiologia) che esplicitino i criteri di appropriatezza di ricovero in UTIC e di trasferimento nei reparti di degenza ordinaria o di cure intermedie e accesso alla rete di cure palliative, l'accesso all'Osservazione Breve con successivo presa in carico da parte dell'Ambulatorio SC dei pazienti a basso rischio afferenti al PS/DEA;
- compartecipazione, attraverso l'attivazione di specifici protocolli condivisi con i Centri con programma di terapia sostitutiva, alla gestione del follow-up dei pazienti impiantati;
- attivazione, in collaborazione con il personale non medico, di un programma di attività educativa e di pre-

venzione delle instabilizzazioni e della progressione della malattia, anche attraverso la preparazione di materiale didattico/educativo per pazienti e caregiver;

- formazione e aggiornamento sullo SC del personale medico ed infermieristico interno ed esterno alla struttura;
- promozione dell'attività di ricerca.

Gli Ambulatori SC con programma di terapia sostitutiva cardiaca, per le caratteristiche cliniche dei pazienti, mantengono stretti rapporti con la struttura di degenza. Sono predisposti per la gestione in day-hospital dei pazienti a maggiore complessità o candidati a procedure invasive. Si occupano della diagnosi, della terapia e della gestione dei pazienti candidati/sottoposti a terapia sostitutiva cardiaca secondo protocolli concordati e condivisi all'interno dell'organizzazione aziendale dipartimentale, utilizzando come riferimento linee guida validate a livello nazionale e internazionale^{49,55-57}.

Nei pazienti che vengono riferiti ai Centri Trapianto o MCS per candidatura a terapia sostitutiva i compiti specifici che gli ambulatori con programma di terapia sostitutiva cardiaca devono assolvere sono:

- verifica di tutte le cause potenzialmente reversibili di SC;
- valutazione di gravità secondo la classe NYHA e il profilo INTERMACS (Tabella 8);
- stratificazione prognostica con score multiparametrici validati (es. Heart Failure Survival Score; Seattle Heart Failure Model)^{58,59};
- valutazione dell'idoneità a trapianto per i pazienti di età <65 anni, sempre con il coinvolgimento dei Centri Trapianto di riferimento per i Centri che eseguono solo impianto di MCS; gli ambulatori con programma di terapia sostitutiva cardiaca si fanno carico solo delle procedure di screening più specifiche, non espletabili altrove in maniera altrettanto efficace;
- la valutazione dell'idoneità all'impianto di MCS (Tabella 9)^{60,61}; gli ambulatori con programma di terapia sostitutiva cardiaca si fanno carico solo delle procedure di screening più specifiche, non espletabili altrove in maniera altrettanto efficace.

Compito specifico degli ambulatori con programma di terapia sostitutiva cardiaca siti presso Centri Trapianto è la sorveglianza e il trattamento dei candidati al trapianto, in modo da garantire la massima probabilità di successo alla procedura e la gestione dei pazienti trapiantati.

Tabella 8. Profili INTERMACS.

Livello INTERMACS
1. Shock cardiogeno
2. Declino progressivo nonostante supporto inotropo
3. Stabile ma dipendente da inotropi
4. Sintomi a riposo
5. Intolleranza all'esercizio
6. Limitazioni all'esercizio
7. Classe NYHA III avanzata
<i>Aggravanti del profilo INTERMACS</i>
Supporto temporaneo al circolo
Aritmie
"Frequent flyer" (frequenti ospedalizzazioni per instabilizzazione)

Tabella 9. Indicazioni e controindicazioni all'assistenza meccanica al circolo (MCS) di lungo periodo.

In estrema sintesi, sono da considerarsi buoni candidati a terapia sostitutiva con MCS di lungo periodo i pazienti con scompenso cardiaco avanzato di età <75 anni con mortalità stimata a 1 anno >30% e profilo INTERMACS 2-4 (v. Tabella 8).

Rappresentano controindicazioni all'impianto di MCS di lungo periodo:

- Età avanzata >75 anni e/o fragilità
- Insufficienza multiorgano irreversibile
- Malattie dell'apparato respiratorio con insufficienza respiratoria severa (FEV1 <50%)
- Cirrosi epatica severa (espressa dalla riduzione dell'attività protrombinica spontanea e/o dall'aumento della bilirubina)^{60,61}
- Insufficienza renale irreversibile, terminale in terapia dialitica
- Problemi maggiori relativi alla coagulazione (es. anomalie nei test coagulativi o controindicazioni all'uso di anticoagulanti orali e/o antiaggreganti piastrinici)
- Emorragie incontrollate
- Sindromi infiammatorie o settiche incontrollate
- Tumori con metastasi
- Accidenti cerebrovascolari recenti
- Denutrizione in stato avanzato
- Malattie neurologiche degenerative
- Diabete mellito scarsamente controllato o con danno d'organo
- Grave arteriopatia polidistrettuale
- Disordini psichiatrici che compromettano la compliance al trattamento
- Scarsa compliance psico-ambientale (il paziente, oltre che conoscere ed accettare i potenziali vantaggi ed i rischi dell'intervento, deve essere in grado di tollerare la dipendenza dall'apparecchiatura, di comprendere e seguire le istruzioni per la gestione domiciliare ed avere un adeguato supporto familiare)
- Aspettativa di vita <2 anni

Gli ambulatori con programma di terapia sostitutiva cardiaca provvedono all'educazione continua dei pazienti, in particolare dei portatori di MCS, e del personale del territorio. Viene inoltre valutata con strumenti obiettivi (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, EuroQoL, Sickness Impact Profile o altri) la qualità di vita prima e dopo l'impianto di MCS.

Per quanto riguarda i dispositivi di assistenza ventricolare sinistra, che rappresentano la stragrande maggioranza delle MCS di lungo periodo, un discorso a sé merita il ventricolo destro, in quanto la disfunzione destra può compromettere l'esito dell'intervento nel primo postoperatorio o a distanza. A oggi nessun parametro o combinazione di parametri si è dimostrato in grado di predire accuratamente lo sviluppo di insufficienza ventricolare destra nel postoperatorio⁶²⁻⁶⁴. La valutazione della funzione ventricolare destra mediante ecocardiogramma e cateterismo destro è prerogativa specifica degli Ambulatori/Centri con programma di terapia sostitutiva.

6. RIASSUNTO

Il contesto epidemiologico dei paesi occidentali, caratterizzato dal crescente invecchiamento delle popolazioni e dall'incremento della multimorbilità e cronicità, impone uno spostamento del baricentro dell'assistenza del paziente affetto da scompenso cardiaco (SC) dall'acuzie alle lunghe fasi intercritiche trascorse al di fuori dell'ospedale.

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

L'area scompenso cardiaco dell'ANMCO ha redatto questo documento di consenso con lo scopo di delineare le finalità e le caratteristiche della rete assistenziale per lo SC, in termini di requisiti e compiti dei diversi punti di contatto con il paziente, e di modalità di documentazione e condivisione dei processi di diagnosi, assistenza e cura. Il documento suddivide gli ambulatori SC in tre gruppi: 1) Ambulatorio/Presidio Scompenso Territoriale rivolto alla cura di pazienti stabili in stretta collaborazione con le cure primarie; prevede il controllo periodico della malattia e l'analisi e il pronto trattamento delle cause emergenti di possibile instabilizzazione; 2) Ambulatorio/Centro Scompenso Ospedaliero per la cura di pazienti con SC di recente insorgenza o con malattia cronica che richiedano di completare il processo diagnostico e terapeutico. Questi ambulatori agiscono come referente principale per le divisioni di medicina e i presidi territoriali o di comunità; 3) Ambulatori/Unità Scompenso Cardiaco Avanzato e programma di terapia sostitutiva cardiaca dedicati a pazienti più severi con frequenti fasi di instabilità, anche candidati a trattamenti avanzati come il supporto cardiaco meccanico o il trapianto cardiaco. Queste differenti tipologie di ambulatorio sono integrate in una rete specifica dedicata alla cura extraospedaliera del paziente con SC assicurando la continuità delle cure attraverso l'integrazione dell'assistenza specialistica e della medicina generale secondo percorsi e sistemi di comunicazione condivisi.

In conclusione, questo documento si pone l'obiettivo di promuovere una più efficiente organizzazione della cura dello SC, in particolare per i pazienti anziani e per coloro che sono nella fase di transizione fra la fase acuta e cronica. Questo attraverso la costituzione di una rete dedicata con il coinvolgimento delle strutture territoriali e ospedaliere.

Parole chiave. Ambulatorio Scompenso; Rete assistenziale; Scompenso cardiaco cronico.

7. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abbrignani Maurizio Giuseppe, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Audo Andrea, Azzarito Michele, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Canzone Giuseppe, Capecchi

Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Ciconi Maria Paola, Clerico Aldo, Colivicchi Furio, Comoglio Francesca Maria, D'Agostino Carlo, De Luca Leonardo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Francese Giuseppina Maura, Geraci Giovanna, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Macera Francesca, Mascia Franco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Molon Giulio, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Nardi Federico, Nicolosi Pier Luigi, Oreglia Jacopo, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scalvini Simonetta, Scherillo Marino, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Themistoclakis Sakis, Ugucioni Massimo, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

8. MATERIALE SUPPLEMENTARE ONLINE

Addenda 1. Criteri e modalità di gestione del follow-up dopo la dimissione da un episodio di scompenso.

Addenda 2. Criteri e modalità di gestione del monitoraggio remoto nei pazienti portatori di dispositivi elettrici e/o telemedicina.

Addenda 3. Criteri e modalità di gestione del paziente con scompenso cardiaco in terapia anticoagulante.

Addenda 4. La gestione infermieristica del paziente con scompenso cardiaco.

Addenda 5. Il paziente anziano fragile affetto da scompenso cardiaco.

Addenda 6. Schede tecniche per raccolta dati in pazienti con scompenso cardiaco.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30-41.
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-59.
3. Norton C, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:78-8.
4. Corrao G, Maggioni AP. Inquadramento epidemiologico dello scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2014;15(2 Suppl 2):10S-5.
5. Piano Nazionale Esiti. <http://95.110.213.190/PNEed14> [ultimo accesso 15 luglio 2016].
6. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al.; IN HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart

Failure) Outcome Registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:473-81.

7. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-76.

8. Ministero della Salute. Rapporto SDO 2015 – Primo Semestre. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1237&area=ricoveriOspedaliere&menu=vuoto [ultimo accesso 15 luglio 2016].

9. Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Health care and non-health care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:643-50.

10. Dunlay SM, Redfield MM, Jiang R, Weston SA, Roger VL. Care in the last year of life for community patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8:489-96.

11. Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, et al. Resource use in the last 6 months of life

among patients with heart failure in Canada. *Arch Intern Med* 2011;171:211-7.

12. D'Ambrosio G, Filippi A, Battaglia A, De Maria R, Cricelli C. I pazienti con scompenso cardiaco nell'ultimo anno di vita: il punto di vista della Medicina Generale. *G Ital Cardiol* 2014;15:569-76.

13. Rutten FH, Heddema WS, Daggeldersaand GJ, Hoes AW. Primary care patients with heart failure in the last year of their life. *Fam Pract* 2012;29:36-42.

14. Go AS, Rao RK, Dauterman KW, Massie BM. A systematic review of the effects of physician specialty on the treatment of coronary disease and heart failure in the United States. *Am J Med* 2000;108:216-26.

15. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003;108:184-91.

16. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation* 2010;122:1806-14.
17. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-9.
18. British Society for Heart Failure. National Heart Failure Audit, April 2012-March 2013.
19. Makadia S, Simmons T, Augustine S, et al. The diuresis clinic: a new paradigm for the treatment of mild decompensated heart failure. *Am J Med* 2015;128:527-31.
20. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684-94.
21. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;21:519-34.
22. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al.; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173-84.
23. Misuraca G, Di Tano G, Camerini A, Cloro C, Gorini M; Ricercatori IN-HF Outcome. I dati del registro IN-HF Outcome. *G Ital Cardiol* 2012;13(5 Suppl 1):23S-30.
24. Di Tano G, De Maria R, Gonzini L, et al.; IN-HF Outcome Investigators. The 30-day metric in acute heart failure revisited: data from IN-HF Outcome, an Italian nationwide cardiology registry. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1032-41.
25. Zannad F, Briançon S, Juilliere Y, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine. J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-42.
26. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
27. Takeda A, Taylor SJC, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD002752.
28. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:774-84.
29. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17:1-207.
30. Jaarsma T, Van Der Wal MH, Hogenhuis J, et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med* 2008;168:316-24.
31. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation* 2004;110:3518-26.
32. Clark AM, Savard LA, Thompson DR. What is the strength of evidence for heart failure disease-management programs? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:397-401.
33. Gustafsson F, Arnold JM. Heart failure clinics and outpatient management: review of the evidence and call for quality assurance. *Eur Heart J* 2004;25:1596-604.
34. Abrahamyan L, Trubiani G, Wittman W, Mitsakakis N, Krahn M, Wijesundera HC. Insights into the contemporary management of heart failure in specialized multidisciplinary ambulatory clinics. *Can J Cardiol* 2013;29:1062-8.
35. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281-93.
36. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;196:98-106.
37. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2006;7:383-432.
38. De Maria R, Misuraca G, Milli M, Filippi A. La gestione integrata fra ambulatorio scompenso e cure primarie per la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 2):385-44.
39. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, et al.; NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur Heart J* 2013;34:432-42.
40. Schou M, Gislason G, Videbaek L, et al.; NorthStar Investigators. Effect of extended follow-up in a specialized heart failure clinic on adherence to guideline recommended therapy: NorthStar Adherence Study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1249-55.
41. Gjesing A, Schou M, Torp-Pedersen C, et al. Patient adherence to evidence-based pharmacotherapy in systolic heart failure and the transition of follow-up from specialized heart failure outpatient clinics to primary care. *Eur J Heart Fail* 2013;15:671-8.
42. Luttik ML, Jaarsma T, van Geel PP, et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1241-8.
43. Pollard L, Rogers S, Shribman J, Springs D, Sinfield P. A study of role expansion: a new GP role in cardiology care. *BMC Health Serv Res* 2014;14:205.
44. Polistena B, Lattarulo M, Spandonaro F, Testa T, d'Angela D. Il ricorso all'ospedalizzazione in Italia. *G Ital Cardiol* 2014;15(2 Suppl 2):16S-21.
45. Biagi P, Gussoni G, Iori I, et al.; CONFINE Study Group. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI "CONFINE" study. *Int J Cardiol* 2011;152:88-94.
46. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al.; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail* 2016;18:402-10.
47. Jaarsma T, Strömberg A. Heart failure clinics are still useful (more than ever?). *Can J Cardiol* 2014;30:272-5.
48. Howlett JG. Specialist heart failure clinics must evolve to stay relevant. *Can J Cardiol* 2014;30:276-80.
49. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Documento di indirizzo del Gruppo Nazionale sulle Gravi Insufficienze d'Organo - LVAD. [http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_047907_100%20csr%20\(p.%2010%20odg\).pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_047907_100%20csr%20(p.%2010%20odg).pdf) [ultimo accesso 15 luglio 2016].
50. Ferrero P, Iacovoni A, D'Elia E, Vaiduganathan M, Gavazzi A, Senni M. Prognostic scores in heart failure - Critical appraisal and practical use. *Int J Cardiol* 2015;188:1-9.
51. Fontanive, Miccoli M, Scali MC, Simioniu A, Dini FL, Marzilli M. Gli score clinici nell'insufficienza cardiaca cronica: esiste uno score ideale? *G Ital Cardiol* 2015;16:21-30.
52. Frigerio M, De Maria R. Prevedere la prognosi nell'insufficienza cardiaca. *G Ital Cardiol* 2015;16:31-3.
53. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, et al.; European Society of Cardiology Heart

LA RETE CARDIOLOGICA PER LO SCOMPENSO CARDIACO

Failure Association Committee on Patient Care. European Society of Cardiology Heart Failure Association: Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;13:235-4.

54. Jessup M, Ardehali R, Konstam MA, et al. COCATS 4 Task Force 12: Training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1866-76.

55. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.

56. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:156-87.

57. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-56.

58. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:315-25.

59. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1236-43.

60. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation* 2010;121:214-20.

61. Modi A, Vohra HA, Barlow CW. Do

patients with liver cirrhosis undergoing cardiac surgery have acceptable outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:630-4.

62. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a preoperative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2163-72.

63. Fitzpatrick JR 3rd, Frederick JR, Hsu VM, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1286-92.

64. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, et al; HeartMate II Clinical Investigators. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1316-24.

Documento di consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH: Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: indicazioni, selezione del paziente, competenze e organizzazione e formazione degli operatori

Gavino Casu¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore), Giulio Molon³, Patrizio Mazzone⁴,
Andrea Audo⁵, Giancarlo Casolo⁶, Emilio Di Lorenzo⁷, Michele Portoghese⁸, Christian Pristipino⁹,
Renato Pietro Ricci¹⁰, Sakis Themistoclakis¹¹, Luigi Padeletti¹², Claudio Tondo¹³, Sergio Berti¹⁴,
Jacopo Andrea Oreglia¹⁵, Gino Gerosa¹⁶, Marco Zanobini¹⁷, Gian Paolo Ussia¹⁸, Giuseppe Musumeci¹⁹,
Francesco Romeo²⁰, Roberto Di Bartolomeo²¹

¹Cardiologia-UTIC, Ospedale San Francesco, Nuoro

²U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

³U.O. Cardiologia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar (VR)

⁴Unità Aritmologia ed Elettrofisiologia, Ospedale San Raffaele, Milano

⁵Divisione di Cardiocirurgia, Ospedale Civile SS. Antonio e Biagio, Alessandria

⁶S.C. Cardiologia, Nuovo Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

⁷U.O. Cardiologia-UTIC, AORN Giuseppe Moscati, Avellino

⁸Cardiocirurgia, Ospedale SS. Annunziata, Sassari

⁹U.O.C. Emodinamica, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

¹⁰U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

¹¹U.O.S.D. Elettrofisiologia Elettrostimolazione, Ospedale dell'Angelo, Venezia Mestre

¹²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Firenze

¹³Aritmologia, Centro Cardiologico Monzino, Milano

¹⁴U.O.C. Cardiologia Diagnostica e Interventistica, Fondazione Toscana "G. Monasterio", Ospedale del Cuore, Massa

¹⁵Laboratorio di Emodinamica, Ospedale L. Sacco, Milano

¹⁶Cardiocirurgia - Centro V. Gallucci, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

¹⁷Cardiocirurgia, Centro Cardiologico Monzino, Milano

¹⁸Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

¹⁹Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

²⁰U.O.C. Cardiologia e Cardiologia Interventistica, Policlinico "Tor Vergata", Roma

Revisori del Documento

Piero Maglia, Gennaro Santoro

*Consensus Document Approval Faculty
in Appendice*

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and its prevalence is increasing due to the progressive aging of the population. About 20% of strokes are attributable to AF and AF patients are at 5-fold increased risk of stroke. The mainstay of treatment of AF is the prevention of thromboembolic complications with oral anticoagulation therapy. Drug treatment for many years has been based on the use of vitamin K antagonists, but recently newer and safer molecules have been introduced (dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). Despite these advances, many patients still do not receive adequate anticoagulation therapy because of contraindications (relative and absolute) to this treatment. Over the last decade, percutaneous closure of left atrial appendage, main site of thrombus

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Gavino Casu U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Francesco, Via Mannironi 1, 08100 Nuoro
e-mail: gavicasu@tin.it

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

formation during AF, proved effective in reducing thromboembolic complications, thus offering a valid medical treatment especially in patients at increased bleeding risk. The aim of this consensus document is to review the main aspects of left atrial appendage occlusion (selection and multidisciplinary assessment of patients, currently available methods and devices, requirements for centers and operators, associated therapies and follow-up modalities) having as a ground the significant evolution of techniques and the available relevant clinical data.

Key words. Atrial fibrillation; Left atrial appendage occlusion.

G Ital Cardiol 2016;17(7-8):594-613

1. Introduzione	595
2. Stratificazione del rischio tromboembolico e di ictus: rischio emorragico associato a trattamento anticoagulante orale	596
3. Attuali raccomandazioni per il trattamento antitrombotico	596
4. Situazioni cliniche particolari associate ad elevato rischio emorragico	597
5. Anatomia dell'auricola sinistra	597
6. Chiusura chirurgica (esclusione) dell'auricola sinistra	598
6.1 Risultati	598
6.1.1 Valutazione ecocardiografica	598
6.2 Indicazioni alla chiusura chirurgica dell'auricola sinistra	599
6.3 Requisiti degli operatori e dei Centri	599
7. Chiusura percutanea dell'auricola sinistra	599
7.1 Dispositivi attualmente disponibili per la chiusura dell'auricola	599
7.2 Dispositivi in via di sviluppo	601
8. Analisi di costo-efficacia	602
9. Indicazioni alla chiusura dell'auricola sinistra	603
10. Screening dei pazienti possibilmente candidati a chiusura dell'auricola sinistra	603
11. Valutazione ecocardiografica e anatomia ecocardiografica dell'auricola sinistra	604
12. Procedura "step by step"	604
12.1 Scelta dell'anestesia	604
12.2 Scelta dell'accesso vascolare	605
12.3 Puntura transettale	605
12.4 Terapia antitrombotica intraprocedurale	605
12.5 Avanzamento del sistema di rilascio in atrio sinistro	605
12.6 Scelta del dispositivo	605
12.7 Preparazione del sistema e del dispositivo	606
12.8 Impianto del dispositivo	606
12.9 Rilascio del dispositivo	606
13. Gestione della terapia antitrombotica dopo la procedura	606
14. Standard organizzativi ed operativi raccomandati	607
14.1 Requisiti generali	607
14.2 Training e preparazione degli operatori	607
14.3 Requisiti per il centro e il laboratorio	607
14.4 Raccomandazioni procedurali e competenze minime degli operatori	607
14.5 Requisiti della struttura e del personale	608
15. Gestione delle complicanze	609
15.1 Versamento pericardico e tamponamento cardiaco	609
15.2 Embolia gassosa	609
15.3 Embolizzazione del dispositivo	610
16. Conclusioni	610
17. Riassunto	610
18. Ringraziamenti	610
19. Appendice	610
20. Bibliografia	611

LAA	auricola sinistra
LAAO	occlusione dell'auricola sinistra
LAAOS	Left Atrial Appendage Occlusion Study
NAO	nuovi anticoagulanti orali
PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy
PROTECT AF	Watchman Left Atrial System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation
QALY	anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità
RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
SIC	Società Italiana di Cardiologia
SICCH	Società Italiana di Chirurgia Cardiaca
SICI-GISE	Società Italiana di Cardiologia Interventistica
TAO	terapia anticoagulante orale
TIA	attacco ischemico transitorio

1. INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale non valvolare (FA) è il più comune disturbo del ritmo cardiaco e la sua incidenza e prevalenza è in costante aumento¹ a causa dell'invecchiamento della popolazione e della più alta sopravvivenza di pazienti affetti da patologie come la cardiopatia ischemica, le malattie valvolari, le cardiopatie congenite e lo scompenso cardiaco. La prevalenza stimata nella popolazione generale è di circa il 2% e aumenta con l'età¹. Il rischio d'insorgenza di FA nel corso della vita è del 25% negli uomini e donne di età >40 anni portatori di cardiopatia, mentre per quelli senza patologie cardiache il rischio è di circa il 15%^{2,3}. Una diagnosi di FA è presente nel 3-6% dei ricoveri per cardiopatie acute³, in particolare nelle coronaropatie e nell'insufficienza cardiaca congestizia. Nella popolazione generale, l'ipertensione arteriosa è la più comune patologia associata alla FA^{3,4}. Inoltre, la FA è una complicanza comune nella fase postoperatoria soprattutto dopo chirurgia cardiotoracica^{3,4}. Tuttavia, esistono anche forme di FA isolate, la cui diagnosi è prevalentemente di esclusione una volta accertata l'assenza di patologie cardiache concomitanti.

La maggioranza dei pazienti è asintomatica e il riscontro di FA è occasionale. In alcuni pazienti può manifestarsi con sintomi minori (palpitazioni) mentre in altri la prima manifestazione può essere direttamente una complicanza della FA come l'ictus ischemico. La presenza di FA è fattore di rischio indipendente per aumento di mortalità e morbilità, causa di ictus e/o tromboembolismo, insufficienza cardiaca congestizia, e severa compromissione della qualità di vita, con conseguente incremento del costo sanitario^{3,4}. Il rischio di ictus nei pazienti con FA non valvolare è di ~5% per anno e almeno il 15-20% di tutti gli ictus ischemici sono associati a FA⁵. La FA è anche un fattore di rischio indipendente per ricorrenza di ictus⁶ e si associa ad una maggiore mortalità e morbilità se confrontato con l'ictus non correlato a FA, sottolineando la necessità di una più efficace prevenzione dell'ictus in questi pazienti^{5,6}.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ACC	American College of Cardiology
ACP	Amplatz Cardiac Plug
AHA	American Heart Association
AIAC	Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione
ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
ASAP	ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology
DAPT	duplice terapia antiaggregante piastrinica
ESC	Società Europea di Cardiologia
ETE	ecocardiografia transesofagea
FA	fibrillazione atriale
FDA	Food and Drug Administration
HR	hazard ratio
HRS	Heart Rhythm Society
INR	international normalized ratio

La FA, distinta in "valvolare" (pazienti con protesi valvolari meccaniche o con stenosi mitralica) e "non valvolare", è classificata in quattro differenti categorie in relazione alle modalità di presentazione e alla durata della aritmia:

1. FA parossistica (termina spontaneamente o dopo terapia entro 7 giorni dall'insorgenza),
2. FA persistente (prosegue per più di 7 giorni),
3. FA persistente o "long standing" (continua per oltre 1 anno),
4. FA permanente (è continua o il paziente e il medico hanno condiviso la decisione di evitare tentativi di cardioversione e di mantenimento del ritmo sinusale).

Il rischio di ictus è sostanzialmente lo stesso per tutti i quattro tipi di FA⁴.

2. STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO E DI ICTUS: RISCHIO EMORRAGICO ASSOCIATO A TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE

La presenza di FA è un fattore di rischio indipendente per ictus ischemico e fenomeni tromboembolici, aumenta significativamente mortalità e morbilità e può essere causa di gravi disabilità, oltre che di ricoveri più protratti.

Il trattamento di scelta per la prevenzione dell'ictus ischemico è rappresentato dalla terapia anticoagulante orale (TAO) con warfarin o, in caso di FA non valvolare, con i nuovi anticoagulanti orali (NAO). In caso di FA non valvolare, il warfarin ha dimostrato di ridurre il rischio di ictus di circa il 62% aumentando però il rischio di emorragie maggiori in percentuali variabili tra 1.2% e 3.4% per anno⁷. I NAO hanno dimostrato di avere efficacia simile con un ridotto rischio di emorragia cerebrale⁴.

Nel 90% circa dei pazienti con FA non valvolare i trombi si formano nell'auricola sinistra (LAA)⁹; tuttavia è fondamentale tenere presente che la fisiopatologia dell'ictus ischemico, anche in pazienti con FA, può essere correlata ad altri fattori come le condizioni di ipercoagulabilità o l'aterosclerosi dell'orta ascendente e delle carotidi.

La gestione della FA può schematicamente essere sintetizzata in due step principali:

- a. identificazione e trattamento dei fattori predisponenti e delle patologie concomitanti,
- b. valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico per la scelta della migliore strategia terapeutica.

La stratificazione del rischio nei pazienti con FA è fondamentale. Infatti, nonostante le abbondanti e universalmente accettate evidenze sul beneficio della TAO nel ridurre il rischio di ictus ischemico, esistono numerosi studi che hanno evidenziato un sottoutilizzo di tale terapia, in particolare nei pazienti ad alto rischio^{9,10}. Numerosi schemi per la stratificazione del rischio di ictus sono stati sviluppati sulla base di fattori di rischio identificati nei bracci di controllo degli studi clinici con il warfarin, negli studi di coorte e nei documenti di consenso. Questi schemi variano nella loro complessità e nel numero di fattori di rischio valutati, ma quasi tutti hanno convenzionalmente diviso i pazienti con FA in basso, moderato e alto rischio^{4,11}.

Il CHA₂DS₂-VASc¹¹ è lo score per la valutazione del rischio tromboembolico suggerito dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), dall'American Heart Association (AHA) e dall'American College of Cardiology (ACC) e tiene in considera-

zione come fattori di rischio il sesso, le malattie vascolari, lo scompenso cardiaco, l'ipertensione, l'età (divisa in due classi), il diabete e l'ictus ischemico.

Per stratificare il rischio di sanguinamento, lo score HAS-BLED è quello maggiormente utilizzato¹². L'HAS-BLED è stato confrontato con lo schema HEMORR₂HAGES e con l'ATRIA e, anche se ha mostrato come gli altri una modesta capacità predittiva del rischio di sanguinamenti, si è rivelato il più performante per la capacità di predire in modo significativo il rischio di emorragie intracraniche e per la sua semplicità¹³. La presenza di un HAS-BLED score ≥ 3 identifica i pazienti ad alto rischio emorragico ma non rappresenta un criterio di esclusione dalla TAO.

Nelle Tabelle 1 e 2 sono sintetizzati i fattori di rischio valutati nel CHA₂DS₂-VASc e nell'HAS-BLED con i relativi punteggi.

La decisione finale sulla tipologia di trattamento antitrombotico in pazienti con FA, quindi, deve basarsi sul bilanciamento tra entità della riduzione del rischio dei fenomeni tromboembolici e la minimizzazione di gravi complicanze emorragiche (vale a dire emorragia intracranica) associata a tali terapie.

3. ATTUALI RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO ANTITROMBOTICO

Un'analisi del beneficio clinico netto (bilanciamento tra riduzione di eventi ischemici ed eventi emorragici) degli antagonisti della vitamina K è stata condotta su un'ampia popolazione di pazienti con FA nel mondo reale (n=130 000) con l'utilizzo degli score CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED. Questa analisi ha evidenziato un beneficio netto della terapia anticoagulante in pazienti con CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . L'effetto era neutro in pazienti con CHA₂DS₂-VASc =1, mentre non vi era beneficio netto in pazienti con CHA₂DS₂-VASc =0. Inoltre, in questo studio era ulteriormente confermata l'assenza di alcun beneficio dell'aspirina da sola in qualsiasi strato di rischio^{14,15}.

Tabella 1. CHA₂DS₂-VASc score e incidenza di ictus.

Fattori di rischio per ictus e tromboembolismo nella FA non valvolare	
Fattori di rischio "maggiori"	Fattori di rischio "rilevanti"
Pregresso ictus o TIA o embolia sistemica Età >75 anni	Scompenso cardiaco o disfunzione sistolica moderata o severa (FE <40%) Ipertensione arteriosa, diabete mellito, sesso femminile, età 65-74 anni, vasculopatia periferica
Fattori di rischio inclusi nel CHA ₂ DS ₂ -VASc score	
Fattori di rischio	Score
Scompenso cardiaco/disfunzione sistolica	1
Ipertensione arteriosa	1
Età 65-74 anni	1
Età >75 anni	2
Diabete mellito	1
Ictus/TIA/tromboembolismo	2
Vasculopatia periferica	1
Sesso femminile	1

FE, frazione di eiezione; TIA, attacco ischemico transitorio.

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

Tabella 2. HAS-BLED score.

Lettera	Caratteristiche cliniche	Punteggio
H	Iperensione	1
A	Anormalità della funzionalità renale o epatica (1 punto ognuno)	1 o 2
S	Ictus	1
B	Sanguinamento	1
L	Labile INR	1
E	Età avanzata (>65 anni)	1
D	Farmaci o Alcool (1 punto ognuno)	1 o 2

INR, international normalized ratio.

Le linee guida più recenti (2014) sul trattamento della FA sono quelle dell'AHA/ACC¹⁶ che suggeriscono, in pazienti con FA e $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, l'utilizzo del warfarin con una classe I e livello di evidenza A e dei NAO con una classe I e livello di evidenza B, mentre le linee guida ESC¹⁷ del 2012 assegnano negli stessi pazienti una classe I con livello di evidenza A sia al warfarin che ai NAO. Nei pazienti con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ le linee guida americane sostanzialmente sconsigliano una terapia antitrombotica (IIb, C) mentre quelle europee sono più favorevoli (IIa, A). In pazienti con $CHA_2DS_2-VASc = 0$ tutte le linee guida sconsigliano qualsiasi terapia antitrombotica.

Il warfarin o i NAO costituiscono sicuramente la terapia più utilizzata e con maggiori evidenze nella prevenzione del tromboembolismo legato alla FA. I NAO in particolare hanno dimostrato di essere efficaci quanto il warfarin (nei pazienti con international normalized ratio [INR] a target), associandosi ad un minor rischio di eventi emorragici¹⁸.

Sebbene la TAO con warfarin abbia dimostrato di ridurre in modo significativo l'incidenza di ictus correlato alla FA, un'importante percentuale di pazienti con FA (~40%) non riceve un'adeguata terapia profilattica^{19,20}. Circa il 20% dei pazienti, inoltre, ha controindicazioni alla TAO, un altro 30-40% dei pazienti in TAO non riesce a mantenere un tempo in range terapeutico $\geq 65\%$ con elevato rischio di inefficacia terapeutica. Inoltre una consistente quota di pazienti sospende la terapia anticoagulante entro 1 anno²¹. Inoltre, pur essendo i NAO più maneggevoli ed apparentemente più sicuri del warfarin, essi si associano comunque ad un rischio di eventi emorragici (1.6-3.6% eventi emorragici/anno). Inoltre, nei trial che hanno testato questi nuovi farmaci una percentuale di pazienti compresa fra il 20% e il 35% ha dovuto interrompere la somministrazione per l'insorgenza di effetti collaterali e in tutti i trial un elevato rischio di sanguinamenti era tra i criteri di esclusione alla randomizzazione.

4. SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI ASSOCIATE AD ELEVATO RISCHIO EMORRAGICO

La decisione su un qualsiasi trattamento antitrombotico deve obbligatoriamente comportare una valutazione del rischio di ictus rispetto al rischio di sanguinamento maggiore, soprattutto di emorragia cerebrale che rappresenta la complicanza più temibile ed associata ad elevata mortalità e disabilità²². Il rischio di emorragia cerebrale nei pazienti con FA in trattamento anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K è, tuttavia, al momento piuttosto bassa e compresa tra 0.1% e 0.6%. La percentuale di emorragie intracraniche aumenta

per valori di INR intorno a 3.5-4.0, mentre non vi è differenza nel rischio di emorragia nei pazienti con INR tra 2.0 e 3.0 rispetto a quelli con INR più bassi²².

Nella popolazione generale dei pazienti con FA esistono delle categorie con rischio emorragico particolarmente alto, in particolare:

- pazienti anziani: è noto che la prevalenza della FA è drammaticamente superiore nei pazienti di età >75 anni e che in questi pazienti il rischio tromboembolico ed emorragico è spesso molto più alto rispetto a pazienti più giovani;
- pazienti con storia di sanguinamenti maggiori soprattutto intracranici;
- pazienti con patologie gastrointestinali (epatopatie, angiodisplasie) o con ulcera peptica, patologia, quest'ultima, che costituisce un problema rilevante nell'utilizzo dei NAO che si associano ad un numero di sanguinamenti gastrointestinali maggiori rispetto al warfarin¹⁶⁻¹⁸;
- pazienti con insufficienza renale cronica che costituiscono circa il 3% dei pazienti con FA; questa popolazione di pazienti nefropatici nel 90% dei casi ha un $CHA_2DS_2-VASc > 2$ e nel 40% un HAS-BLED ≥ 3 ¹⁶⁻¹⁸. Inoltre, non esistono evidenze concrete sul rapporto efficacia-sicurezza degli anticoagulanti in pazienti in dialisi o con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min²³. Nei pazienti dializzati il rischio di ictus ischemico è maggiore rispetto a quello della popolazione generale, anche in assenza di FA²⁴, così come il rischio emorragico²⁵. Inoltre, nei pazienti in emodialisi è stata ipotizzata un'associazione tra utilizzo di warfarin e aumento delle calcificazioni vascolari²⁶⁻²⁸;
- pazienti con coagulopatie;
- pazienti con coronaropatie acute sottoposti a impianto di stent che richiedono duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) prolungata. La FA può, ad esempio, presentarsi nel 5-10% dei pazienti con sindrome coronarica acuta ed è associata ad un aumento significativo della mortalità²⁰. In considerazione del fatto che la stragrande maggioranza di pazienti con sindrome coronarica acuta viene sottoposto ad angioplastica coronarica con impianto di stent, la popolazione di pazienti che necessiterebbe di DAPT + terapia anticoagulante (triplice terapia) è presumibilmente molto numerosa. È noto ed anche intuibile che la combinazione di agenti antiaggreganti con anticoagulanti aumenta il rischio di sanguinamento sia nel caso del warfarin che dei NAO. Nello studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) il rischio di sanguinamento maggiore aumentava dal 2.8% al 4.8% per anno, quando gli antiaggreganti venivano aggiunti al warfarin e dal 2.6% al 4.4%/anno con dabigatran 150 mg¹⁸;
- pazienti con disabilità psichica o a rischio di frequenti cadute.

Tutte queste categorie rappresentano una quota ampia di pazienti nei quali non esistono evidenze chiare da trial randomizzati su quale sia la migliore strategia terapeutica.

5. ANATOMIA DELL'AURICOLA SINISTRA

La LAA è un residuo embrionale dell'atrio sinistro primordiale, una propaggine che si apre sulla parete laterale atriale come una piccola struttura a morfologia variabile ed allungata, trabecolata, spesso multilobata. L'ostio dell'auricola che

sbocca nella cavità atriale è di forma ovale e si trova tra la vena polmonare superiore sinistra, dalla quale è separata dal legamento fibroso di Marshall, e la valvola mitralica. Esternamente la LAA si sviluppa in senso antero-laterale a livello del solco atrioventricolare sinistro, proprio sopra la parte prossimale dell'arteria circonflessa. Internamente la parte distale si presenta trabecolata, con la caratteristica superficie irregolare dell'endocardio, mentre la porzione prossimale è caratterizzata da una superficie liscia. Le sue misure sono variabili sia in lunghezza (16-51 mm) che in termini di volume (0.7-19.2 ml) che nelle misure di diametro dell'ostio (5-40 mm)²⁹.

La struttura della LAA è costituita da un corpo principale dal quale possono svilupparsi poi uno o più lobi ed esiste una variabilità di forme e di dimensioni. Lo studio di Di Biase et al.³⁰, mediante utilizzo di tomografia computerizzata e risonanza magnetica, ha ottenuto informazioni morfologiche sulla LAA, correlando tra l'altro le diverse morfologie con il rischio di ictus ischemico/attacco ischemico transitorio (TIA). In particolare sono emerse quattro morfologie principali: Cactus (30%), Ala di Pollo (48%), Manica a Vento (19%) e Cavolfiore (3%). La correlazione degli eventi tromboembolici ha mostrato una diversa e significativa ($p < 0.001$) distribuzione, del 12%, 4%, 10% e 18% rispettivamente nei pazienti con morfologia Cactus, Ala di Pollo, Manica a Vento e Cavolfiore. La morfologia Ala di Pollo ha mostrato una prevalenza significativamente ridotta di eventi se confrontata con le altre morfologie; in particolare i pazienti con morfologia Cactus hanno mostrato un rischio 4 volte più elevato, quelli con morfologia Manica a Vento 4.5 volte più elevato e quelli con morfologia Cavolfiore 8 volte più elevato di andare incontro ad eventi ischemici cerebrali rispetto ai pazienti con morfologia ad Ala di Pollo.

6. CHIUSURA CHIRURGICA (ESCLUSIONE) DELL'AURICOLA SINISTRA

La chiusura chirurgica della LAA è stata proposta fin dagli anni '40 come profilassi del tromboembolismo nei pazienti con patologia valvolare mitralica³¹⁻³³. Già in quell'epoca infatti l'osservazione che in questa patologia circa il 50% dei trombi erano localizzabili nella LAA ne indicava l'esclusione come profilassi del rischio di ictus³⁴. Nello stesso periodo Belcher e Somerville³³ notarono che dopo intervento sulla mitrale la trombosi della LAA era presente nel 64% dei pazienti che presentavano eventi embolici. Negli anni '80 Halseth et al.³⁵, a

seguito dei risultati di una revisione dell'intervento di commissurotomia mitralica, proponevano l'indicazione all'esclusione chirurgica solo nei casi di auricola di ampie dimensioni.

In era moderna, la resezione della LAA è stata reintrodotta come parte integrante della procedura chirurgica di ablazione della FA, proposta inizialmente da Cox³⁶ negli anni '90 e tutt'oggi realizzata con tecnologie varie.

La storia del trattamento chirurgico della LAA prende origine nel 1949, quando Madden³¹ effettuò una resezione completa della LAA su 2 pazienti affetti da malattia reumatica mitralica. L'analisi della letteratura mostra solo 7 studi con valutazioni dettagliate (Tabella 3)³⁷⁻⁴⁴. In questi 7 studi sono stati arruolati 3653 pazienti con un gruppo di occlusione LAA (LAAO) (1716 pazienti) vs non LAAO (1937 pazienti). In tre lavori^{38,40,43} l'intervento principale era di chirurgia mitralica, in uno³⁹ di chirurgia coronarica e nei rimanenti tre^{41,42,44} c'era un case mix che comprendeva bypass aortocoronarico e valvole. In 4 studi si erano utilizzate suture chirurgiche per LAAO^{38,39,42,43} e in 2 l'asportazione dell'auricola con cucitrice Stapler^{39,44}.

6.1 Risultati

L'incidenza di ictus era significativamente ridotta nei pazienti sottoposti a LAAO. La mortalità era significativamente più bassa nel gruppo LAAO. Non si evidenziavano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i sanguinamenti periprocedurali richiedenti reintervento.

Lo studio LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study)³⁹ rappresenta il primo trial randomizzato che valuta la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia dell'esclusione della LAA durante la chirurgia coronarica elettiva con l'ausilio di suture chirurgiche o suturatrici automatiche. Lo studio, condotto in Germania nel periodo 2001-2002 considera 52 pazienti sottoposti a LAAO vs 25 pazienti non LAAO. L'occlusione risultò efficace nel 66% dei pazienti e la sua efficacia risultava decisamente più importante quando il chirurgo effettuava una resezione completa dell'auricola e non ricorreva ad una semplice sutura chirurgica; gli studi analizzati permettono di evidenziare l'incertezza sulla efficacia della sutura chirurgica nella LAAO.

6.1.1 Valutazione ecocardiografica

L'imaging ha ruolo fondamentale sia nella fase pre- che in quella intraprocedurale, oltre che nel follow-up⁴⁵. La LAA può essere occasionalmente visualizzata con ecocardiografia transtoracica, ma è sempre necessaria la metodica transesofagea (ETE), talora con valutazione tridimensionale.

Tabella 3. Studi della letteratura che hanno valutato il trattamento chirurgico dell'auricola sinistra.

Autore	Periodo	Tipo di studio	N. LAA	N. non LAA	Metodo di occlusione LAA
Lee et al. ⁴⁰	1999-2011	Propensity-score matched	119	119	Resezione di LAA durante crio-Maze
Whitlock et al. ⁴⁴	2009-2010	Miscelanea	26	25	Amputazione e Stapler
Kim et al. ⁴¹	2001-2010	Propensity-score matched	631	631	Resezione o chiusura di LAA
Zapolanski et al. ⁴²	2005-2012	Osservazionale	808	969	Doppia legatura con sutura
Nagpal et al. ³⁸	2007	RCT	22	21	Resezione, sutura
Healey et al. ³⁹	2001-2002	RCT	52	25	Sutura o Stapler
Garcia-Fernandez et al. ⁴³	1996-2001	Osservazionale	58	147	Legatura di LAA con sutura endocardica

LAA, auricola sinistra; RCT, trial randomizzato controllato.

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

Nella valutazione preprocedurale l'ETE è fondamentale nel confermare l'assenza di trombi nella LAA; l'eventuale presenza di trombi infatti deve essere attentamente considerata, al fine di effettuare una procedura sicura e priva di complicanze. Inoltre consente di ottenere ulteriori informazioni che riguardano le dimensioni, la forma e l'alloggiamento della LAA. Al termine della procedura chirurgica, l'ETE è fondamentale per definire il posizionamento del dispositivo e l'effettiva LAAO, verificando l'assenza di eventuali leak. Nel follow-up l'ETE risulta la metodica di valutazione più accurata nella valutazione della descrizione di eventuali leak o trombosi.

L'ETE è il "gold standard" per la conferma dell'insuccesso della LAAO; in questo caso il paziente continua ad essere esposto al fenomeno tromboembolico con un rischio di ictus aumentato^{46,47}. Un'incompleta chiusura della LAA è stata, infatti, riportata fino ad oltre il 50% dei casi e la presenza di trombi è stata riscontrata fino ad oltre il 25% di tali pazienti⁴⁷. Inoltre, eventi tromboembolici sono stati riportati fino al 22% di questi casi⁴⁸.

Diverse tecniche chirurgiche sono attualmente utilizzate nella LAAO: rimozione chirurgica, suture chirurgiche, ed in tempi più recenti l'applicazione di dispositivi dedicati (Tiger Paw e Atriclip).

La rimozione chirurgica dell'auricola prevede in genere il clampaggio tangenziale effettuato più vicino possibile alla base di impianto. Si procede quindi alla sua rimozione e alla sintesi, effettuata con una doppia sutura chirurgica, della sua base. Dato che la LAA è una struttura estremamente fragile, tale tecnica può esitare in una lacerazione della base di impianto, con sanguinamento e difficoltà di emostasi. Per questo motivo è una tecnica poco diffusa, anche se in letteratura non si descrive un aumento di morbilità dell'intervento chirurgico³⁹.

La chiusura dell'auricola mediante sutura chirurgica è la tecnica al momento attuale più utilizzata. Soprattutto in corso di chirurgia mitralica è una procedura semplice, veloce e priva di complicanze. La sutura chirurgica può essere realizzata con una forma di borsa di tabacco attorno alla base o attraverso un doppio soprappiglio alla sua origine. Negli ultimi anni, sulla base dei dati riportati in letteratura, è stato introdotto l'utilizzo di dispositivi dedicati. Tali dispositivi sono attualmente disponibili, rimangono epicardici e quindi non hanno una collocazione endocavitaria, e potenzialmente hanno una bassa incidenza di trombosi, infezioni ed embolizzazioni⁴⁴.

Il Tiger Paw System II (Maquet Cardiovascular, Mahwah, NJ) è al momento attuale non disponibile sul mercato per una possibile azione di trazione che potrebbe esercitare sui tessuti atriali. Il dispositivo Atriclip LAA Occlusion System (Atricure, Inc, West Chester, OH) consente una facile e sicura LAAO. È approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) dal 2009 ed è costituito da un pratico manipolo all'estremità del quale si trova il dispositivo, composto da una clip auto-serrante fatta da due barre parallele di titanio con etinolo ricoperte da poliuretano; in sede operatoria il sistema può essere posizionato più volte prima di essere liberato e presenta diverse misure in relazione alle dimensioni della base di impianto della LAA. È una procedura semplice e sicura con minime complicanze e consente una completa esclusione della LAA. È un dispositivo epicardico e quindi non intracavitario, utilizzabile per tutte le variabili forme e dimensioni di LAA e consente una LAAO anatomica ed elettrica con tempi procedurali brevi. Questo dispositivo è attualmente impiegato in un largo numero di

pazienti sottoposti a chirurgia mini-invasiva o a trattamento chirurgico di FA mini-invasivo.

6.2 Indicazioni alla chiusura chirurgica dell'auricola sinistra

Le linee guida ESC ritengono che non ci siano evidenze conclusive relative all'efficacia della LAAO né alla miglior tecnica di esecuzione della stessa e danno una raccomandazione di classe IIB, livello di evidenza C, limitatamente ai pazienti candidati ad intervento cardiocirurgico¹⁷. Anche le più recenti linee guida AHA/ACC¹⁶ sulla gestione della FA non hanno trovato un chiaro consenso su tale procedura ed hanno confermato tale raccomandazione con lo stesso livello di evidenza.

Il Panel concorda con le suddette raccomandazioni e ritiene che ciascun candidato dovrebbe essere discusso nell'ambito dell'Heart Team. I potenziali candidati potrebbero essere:

1. pazienti ad alto rischio tromboembolico con FA permanente o persistente, o parossistica sottoposti ad intervento di cardiocirurgia concomitante in associazione o meno ad ablazione chirurgica della FA;
2. pazienti ad alto rischio tromboembolico sottoposti a chirurgia mini-invasiva (mini-toracotomia) o a chirurgia in sternotomia per FA isolata.

6.3 Requisiti degli operatori e dei Centri

Una conoscenza approfondita dell'anatomia cardiaca, in particolare dell'atrio sinistro, della LAA e delle strutture circostanti è richiesta per gli operatori che si dedicano alla LAAO. Gli operatori devono conoscere in maniera approfondita le variabili anatomiche della LAA in termini di dimensioni, angolazioni e mobilità. Il successo e la sicurezza della procedura dipendono in larga misura dal livello di conoscenza ed esperienza di ciascun componente del team, inclusa la figura dell'ecocardiografista.

Un training strutturato e dedicato è necessario per ciascun operatore, compreso l'ecocardiografista. Il training deve comprendere principi di base, studio delle caratteristiche del dispositivo e della procedura. Deve comprendere un breve corso di anatomia, clinica, di tecnica di impianto del dispositivo; l'analisi di aspetti critici quali la selezione del paziente e del dispositivo, le possibili complicanze e la loro prevenzione e gestione; deve poi comprendere una parte pratica e l'utilizzo di simulatori su casi virtuali. Il training dovrebbe essere esteso anche ad infermieri e tecnici dello staff. Durante le prime procedure si ritiene necessaria la presenza di un chirurgo con una documentata esperienza nell'utilizzo del dispositivo⁴⁵.

7. CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA

7.1 Dispositivi attualmente disponibili per la chiusura dell'auricola

Per la chiusura percutanea della LAA sono attualmente disponibili e provvisti di marchio CE quattro dispositivi endocardici, che sono il Watchman (Boston Scientific, Maple Grove, MN), l'Amplatzer Cardiac Plug e l'Amulet (St. Jude Medical, Minneapolis, MN), il WaveCrest (Coherex Medical, Salt Lake City, UT) e Lariat (SentreHEART, Inc., Palo Alto, CA) che ha un accesso combinato percutaneo endocardico/epicardico.

Il Watchman è una protesi autoespandibile con struttura a forma di cestello, in nitinolo, ricoperta da una membrana

di polietilene che ricopre la superficie esposta in atrio sinistro; è fornita di uncini disposti sulla parte esterna, perimetricamente, che vanno a contatto con la superficie delle pareti dell'auricola e servono a fissarla alla stessa. La protesi è disponibile in varie misure (21, 24, 27, 30 e 33 mm) e per il suo posizionamento si avvale di un introduttore di 14 Fr che può essere a curva singola o doppia nella parte distale per favorire l'approccio all'auricola. La protesi ha misure di lunghezza che sono pari a quelle del suo diametro (Figura 1). Ad oggi, negli studi clinici condotti con il dispositivo medico Watchman sono stati inclusi più di 2400 pazienti con 6000 anni-paziente di follow-up. Tra gli studi clinici a sostegno di efficacia e sicurezza di questa protesi i più importanti sono lo studio randomizzato PROTECT AF (Watchman Left Atrial System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation)⁴⁹⁻⁵¹ e lo studio randomizzato PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)⁵². Holmes et al.⁴⁹ nello studio randomizzato PROTECT AF hanno confrontato l'impianto del Watchman rispetto al trattamento farmacologico con warfarin in 707 pazienti con FA non valvolare e CHADS₂ score ≥ 1 . Il dispositivo è stato impiantato con successo nel 90.9% dei pazienti sottoposti a procedura e nell'87% è stata interrotta l'assunzione di warfarin a 45 giorni. L'endpoint primario di efficacia era definito come composito di ictus, decessi per cause cardiovascolari o inspiegabili ed embolie sistemiche. Il tasso di eventi rilevato per l'efficacia è stato di 3.0 per 100 anni-pazienti nel gruppo Watchman, rispetto al 4.9 per 100 anni-pazienti nel gruppo warfarin; tale riduzione del 38% equivale ad una non inferiorità del Watchman rispetto al warfarin. Tuttavia, gli ictus ischemici sono stati più frequenti nel gruppo trattato con il Watchman rispetto al gruppo di controllo a causa di 5 eventi periprocedurali legati prevalentemente ad embolia gassosa. Escludendo questi ultimi l'incidenza di ictus ischemici non differiva sostanzialmente tra i due gruppi (1.3%/anno nel gruppo sottoposto all'impianto con successo rispetto all'1.6%/anno nel gruppo di controllo). L'endpoint primario di sicurezza invece era definito come un composito di sanguinamenti maggiori e complicanze correlate alla procedura. Il tasso di tali eventi avversi è stato di 7.4 per 100 anni-pazienti nel gruppo Watchman rispetto al 4.4 per 100 anni-pazienti nel gruppo warfarin. Le complicanze occorse nei pazienti trattati con Watchman sono state: tamponamento cardiaco (5%), emorragie maggiori (3.5%), versamenti pericardici (1.7%), ictus periprocedurali (1%) conseguenti prevalentemente ad embolie gassose, embolizzazione del dispositivo (0.6%) richiedente nella



Figura 1. Protesi Watchman (Boston Scientific).

maggior parte dei casi (67%) la rimozione per via chirurgica, e induzione di aritmie (0.2%). In totale il 2.2% dei tentativi di impianto di tale dispositivo hanno richiesto un intervento cardiocirurgico per complicanze ad esso correlate. La maggior parte di tali eventi si è verificato nel periodo periprocedurale (il 55% degli eventi avversi è relativo al giorno dell'impianto) e il versamento pericardico è stato l'evento più frequente (7.1% dei primi 3 pazienti di ogni centro e nel 4.4% dei successivi pazienti); nessuno di tali eventi ha causato eventi di invalidità permanente o decesso. Infine è importante sottolineare come gli eventi avversi correlati alla procedura siano diminuiti con l'aumentare dell'esperienza degli operatori. In particolare, i versamenti pericardici, che rappresentavano circa il 50% degli eventi avversi riscontrati nello studio PROTECT AF, si sono ridotti significativamente nel successivo registro CAP con una maggior esperienza degli operatori (5 vs 2.2%, $p=0.019$) così come gli ictus periprocedurali (0.9 vs 0%; $p=0.039$)^{49,50}.

Lo studio PREVAIL ha arruolato 407 pazienti, con l'obiettivo di confrontare il dispositivo Watchman con warfarin, in pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico (CHADS₂ score medio pari a 2.6) ed eleggibili alla terapia a lungo termine con warfarin. Il tasso di successo d'impianto è stato del 95.1%, valore in aumento rispetto a quello del precedente studio randomizzato PROTECT AF (90.9%). In questo studio la chiusura dell'auricola con il Watchman si è dimostrata non inferiore rispetto al warfarin nel prevenire ictus ischemici o embolie periferiche dopo 1 settimana dalla procedura. Sebbene la non inferiorità statistica non sia stata raggiunta per l'efficacia totale della procedura, inclusi gli eventi periprocedurali, va considerato che l'incidenza di tali eventi è stata bassa e paragonabile tra i due bracci dello studio.

Per quanto riguarda gli eventi avversi correlati alla procedura (entro i 7 giorni) nel 2.2% dei pazienti impiantati è stato rilevato un evento. Le complicanze maggiori correlate al dispositivo o alla procedura entro 7 giorni dall'impianto si sono verificate nel 4.4% rispetto all'8.7% del PROTECT AF, con una riduzione del 49%. Il versamento pericardico si è verificato nell'1.9% dei pazienti contro il 4.0% del PROTECT AF, con una riduzione quindi del 52%. È importante sottolineare che i risultati dello studio PREVAIL hanno mostrato bassi tassi di complicanze, sia tra i clinici che effettuavano i primi impianti sia tra i clinici più esperti. I dati relativi all'utilizzo di questo dispositivo in pazienti con controindicazioni alla TAO sono piuttosto scarsi. In particolare, nello studio ASAP⁵³ la chiusura dell'auricola è stata eseguita in 150 pazienti: gli eventi ischemici cerebrali osservati sono stati 2.3%/anno determinando una riduzione del rischio calcolato del 77% in una popolazione di pazienti con un'attesa di eventi per anno del 7.3%.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi che ha incluso 2406 pazienti arruolati nel PROTECT AF, nel PREVAIL e nei rispettivi registri⁵⁴. Rispetto alla terapia con warfarin, la chiusura percutanea della LAA si associava a una significativa riduzione di ictus emorragici (0.15 vs 0.96 eventi/100 pazienti-anno, hazard ratio [HR] 0.22, $p=0.004$), della mortalità per cause cardiovascolari o indefinite (1.1 vs 2.3 eventi/paziente-anno, HR 0.48, $p=0.006$) e di sanguinamenti non procedurali (6 vs. 11.3 eventi/100 pazienti-anno, HR 0.51, $p=0.006$)⁵⁴.

L'Amplatzer Cardiac Plug (ACP) è una protesi autoespandibile in nitinolo, ricoperta internamente da poliestere, composta da tre parti: un cilindro distale in nitinolo, detto lobo, che serve a fissare la protesi all'interno dell'auricola; un disco prossimale di calibro maggiore che ricopre ed occlude l'imbocco dell'auri-

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

cola; un cortissimo cavetto centrale di collegamento tra il lobo e il disco (Figura 2). Il lobo perimetricamente è circondato da uncini che ne favoriscono il fissaggio. Le misure del lobo disponibili sono 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 e 30 mm; per quanto riguarda il disco, questo ha un calibro maggiore di 4 mm per le misure dai 16 ai 22 mm e di 6 mm per le misure dai 24 ai 30 mm. Il lobo mostra misure di lunghezza che sono molto inferiori al suo diametro, rendendolo quindi preferibile nelle auricole con profondità molto limitata. L'ACP mostra solo registri di fattibilità, limitati a piccole popolazioni di pazienti. I dati di un registro retrospettivo su una popolazione di 137 pazienti in cui era stato eseguito un tentativo di chiusura della LAA con ACP⁵⁵ mostrano il successo della procedura nel 96%; complicanze maggiori intraprocedurali sono state osservate nel 7% dei casi (3 ictus, 2 embolizzazioni del dispositivo e 5 tamponamenti cardiaci). La percentuale saliva considerando anche complicanze minori come 4 versamenti pericardici non significativi e 2 ischemie miocardiche transitorie da embolia gassosa. In un altro studio condotto su 20 pazienti, l'ACP è stato impiantato con successo nel 95% dei casi con 2 complicanze periprocedurali (un'ischemia miocardica transitoria da embolia gassosa ed una lesione esofagea dovuta all'ETE). In questo studio durante un follow-up di 12.7 ± 3.1 mesi non sono stati osservati eventi avversi quali ictus o morte, contro un rischio teorico di eventi ischemici del 5.3%⁵⁶.

Negli ultimi mesi del 2014 è stata pubblicata la prima esperienza italiana di registro che include una popolazione di 134 pazienti con elevato rischio cardioembolico (CHA₂DS₂-VASc medio 4.3 ± 1.3) con controindicazione ad assumere la terapia anticoagulante. Gli autori riportano un elevato successo procedurale (95.5%) e un basso tasso di complicanze maggiori (2.2%). Al follow-up è stata descritta una riduzione degli eventi ischemici cerebrali dell'85.5% comparata con il rischio predetto degli score⁵⁷. Recentemente Tzikas et al.⁵⁸ hanno pubblicato i dati di un registro multicentrico descrivendo, su un totale di 1047 pazienti, un successo procedurale del 97.3%, un'incidenza di complicanze procedurali del 5%, con una riduzione del 59% degli eventi embolici e del 60% degli eventi emorragici calcolati in base al CHA₂DS₂-VASc e all'HAS-BLED score.

Un altro registro, eseguito nella penisola iberica, ha raccolto 167 pazienti con controindicazione a TAO, mostrando un successo procedurale del 94.6% con un'incidenza di complicanze correlate alla procedura del 5.38%. L'incidenza di eventi embolici è stata inferiore a quella predetta dal CHA₂DS₂-VASc score (2.4 vs 8.3%) così come quella degli eventi emorragici rispetto a quanto predetto dall'HAS-BLED score (3.1 vs 6.6%)⁵⁹.

L'evoluzione di questa protesi è l'Amulet, che mantiene la stessa struttura con le tre parti distinte, già presente nell'ACP, rispetto al quale presenta una gamma di misure più ampia (16, 18, 20, 22, 25, 28, 31 e 34 mm) che permette di trattare uno spettro più ampio di anatomie; un lobo più lungo con un numero di uncini maggiore, un cavetto centrale più lungo e un raccordo a vite del disco che è ritratto per creare una superficie uniforme (Figura 3).

Il WaveCrest, attualmente non disponibile sul mercato, è una protesi autoespandibile in nitinolo ricoperta da politetrafluoroetilene che ne ricopre la superficie esposta in atrio sinistro; è provvisto di uncini di fissaggio sulla superficie circonferenziale, a contatto con le pareti dell'auricola. La protesi è concepita per essere posizionata prossimalmente all'ostio dell'auricola, senza bisogno di entrare in profondità con il sistema di rilascio (Figura 4). Attualmente sono disponibili dati provenienti da studi sperimentali di fattibilità e sicurezza⁶⁰, ma non studi clinici di rilievo.

Il Lariat, attualmente non disponibile in Italia, è un sistema di chiusura con approccio misto formato da tre componenti: un pallone, un filo guida con punta magnetica e un filo di sutura a loop che andrà chiuso all'origine dell'auricola (Figura 5). Il sistema prevede che con approccio percutaneo ed epicardico due magneti collocati all'estremità dei primi due componenti, si collimino e possano formare un corpo unico tale da formare una guida per il terzo componente, il laccio, che con approccio epicardico si porterà ad occludere l'auricola alla base. Il vantaggio di questa procedura è che dopo la sua esecuzione, non essendovi nulla di protesico all'interno dell'atrio sinistro, non necessita di alcuna terapia anticoagulante o antiaggregante. Gli studi con tale dispositivo sono tuttavia ancora limitati a studi di fattibilità eseguiti su piccole popolazioni di pazienti.

I risultati di uno studio di chiusura dell'auricola su 89 pazienti con questo dispositivo mostravano che la LAA risultava completamente chiusa nel 91% dei casi con 3 complicanze acute (2 durante accesso pericardico ed 1 durante il cateterismo transettale). Dopo la procedura sono stati osservati 2 casi di pericardite, 1 versamento pericardico tardivo, 2 morti improvvise da causa indeterminata e 2 ictus ritenuti non di origine cardioembolica⁶¹.

7.2 Dispositivi in via di sviluppo

Prossima alla sua disponibilità sembra la protesi Watchman FLX (Boston Scientific) che è un'evoluzione della protesi Watchman precedentemente descritta. Le caratteristiche che la differenziano dalla precedente sono una lunghezza ridotta,



Figura 2. Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical).



Figura 3. Protesi Amulet (St. Jude Medical).



Figura 4. Protesi WaveCrest (Coherex Medical).

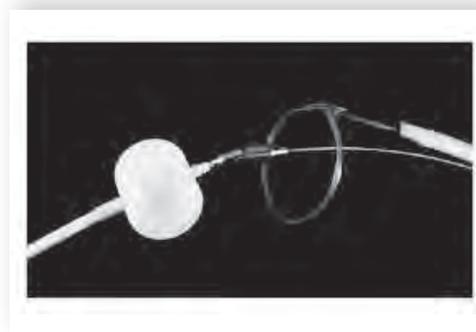


Figura 5. Sistema Lariat (SentreHEART) con le sue tre componenti.



Figura 6. Protesi Watchman FLX (Boston Scientific).



Figura 7. Sistema Lariat (SentreHEART) con le sue tre componenti.

la presenza di un marker fluoroscopico distale, la possibilità di essere ricatturata e riposizionata, una gamma di misure più ampia (20, 24, 27, 31 e 35 mm) che permette di trattare un range più ampio di anatomie, un maggior numero di uncini perimetrali disposti su due file e il raccordo a vite della protesi che è ritratto per creare una superficie uniforme sul versante atriale (Figura 6).

Il Transcatheter Patch (Custom Medical Devices, Atene, Grecia) è una protesi formata da un patch formato di poliuretano con una banda adesiva nella parte distale che viene portata all'interno dell'auricola mediante un pallone; con un loop si stringe la parte prossimale del patch che, una volta sgonfiato il pallone e retratto l'introduttore, viene rilasciata (Figura 7). La protesi è attualmente ancora in fase di valutazione clinica.

Lifetech (Lambre™, Lifetech Scientific Corp., Shenzhen, Cina) è una protesi in nitinolo autoespandibile che è formata da tre parti: un disco e un ombrello connessi da una cortissima componente centrale. La protesi è in fase di valutazione preclinica.

8. ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Sono stati effettuati diversi studi di costo-efficacia in diversi panorami socio-sanitari. Un'analisi del sistema sanitario tedesco, che ha confrontato costi e conseguenze in termini di mortalità della procedura di chiusura della LAA rispetto a warfarin e dabigatran, ha mostrato benefici clinici ed economici nel lungo periodo a favore della chiusura dell'auricola. A 8 anni, infatti, la chiusura della LAA risulta meno costosa rispetto a dabigatran (€15 061 vs €16 184) e a 10 anni risulta costare solo il 10% in

più rispetto a warfarin (€16 736 vs €15 168). Da ciò si deduce che la chiusura dell'auricola possa essere un vantaggio economico per il sistema sanitario nel lungo periodo⁶².

Un'altra analisi, basata sui costi e sugli anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità (QALY), della chiusura percutanea della LAA rispetto alla terapia con warfarin e dabigatran, ha dimostrato che la terapia medica ha un costo per QALY di \$46 560, mentre per il dispositivo tale valore è di \$41 565 in un arco temporale "lifetime"⁶³.

Nell'ottica del Sistema Sanitario Nazionale italiano il confronto della chiusura della LAA rispetto al trattamento con singolo antiaggregante o con nessun farmaco nei pazienti con controindicazioni alla TAO è a favore della chiusura dell'auricola con un vantaggio che si attua a 3 anni, a causa dell'aumento dei costi per disabilità secondaria a ictus nei pazienti trattati con antiaggregante⁶⁴.

Anche il Department of Health del Regno Unito, comparando i costi della terapia con Watchman a quelli con i nuovi farmaci anticoagulanti orali, ha dimostrato un beneficio a favore della chiusura dell'auricola in pazienti ad alto rischio embolico con controindicazione alla TAO: analizzando la spesa per 10 pazienti appare che il costo del dispositivo (€49 300) è recuperato nell'arco di 3 anni, considerando che il costo annuo dei pazienti non trattati ammonterebbe a €14 600 (1 ictus evitato all'anno ogni 10 pazienti)⁶⁵.

Dagli studi di costo-efficacia emerge dunque un potenziale vantaggio della chiusura della LAA rispetto alla terapia anticoagulante nel lungo periodo. Tale vantaggio si concretizzerebbe addirittura nel breve-medio periodo per le popolazioni ad elevato rischio embolico ed emorragico.

9. INDICAZIONI ALLA CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA

Secondo le attuali indicazioni in merito alla chiusura percutanea della LAA, che riflettono le linee guida ESC¹⁷, la procedura è indicata (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B) nei pazienti con FA non valvolare ad alto rischio tromboembolico (punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥2) con controindicazione alla TAO a lungo termine (es. storia di sanguinamenti intracranici, sanguinamenti a rischio per la vita, coagulopatie).

Il recente consensus EHRA/EAPC⁴⁵ suggerisce di ampliare lo spettro dei pazienti che potrebbero giovare di questa tecnica (Tabella 4). Tale terapia, inoltre, potrebbe essere presa in considerazione anche nelle seguenti situazioni cliniche:

- pazienti con FA non valvolare ad alto rischio tromboembolico ed elevato rischio emorragico (HAS-BLED ≥3);
- pazienti con necessità di triplice terapia antitrombotica a tempo indeterminato;
- pazienti con patologie tumorali ed aumentato rischio emorragico, sottostimato dal punteggio HAS-BLED;
- pazienti in cui il trattamento anticoagulante orale è inefficace nella protezione da eventi ischemici cerebrali verosimilmente correlati a tromboembolia che origini dalla LAA;
- pazienti con insufficienza renale terminale o in dialisi, tenendo presente che tutti i NAO risultano controindicati con clearance della creatinina <15 ml/min e che il warfarin in tali pazienti potrebbe aumentare le calcificazioni tissutali e il tasso di aterosclerosi;
- pazienti con sanguinamenti maggiori a partenza dal tratto genito-urinario, gastrointestinale o altri distretti quali quello oculare;
- pazienti fragili (grande anziano, demenza, malattie neurodegenerative, malnutrizione, ecc.);
- pazienti con difficoltà alla gestione delle terapie orali (es. malattie psichiatriche, deficit del visus);

Tabella 4. Chiusura dell'auricola sinistra: possibili situazioni cliniche.

1. Come alternativa alla TAO nei pazienti intolleranti alla TAO
2. Pazienti con elevato rischio di ictus ed elevato rischio di emorragia
3. Pazienti con eventi tromboembolici durante TAO in range terapeutico o in trattamento con NAO (quando non è identificabile una diversa eziologia nel sanguinamento)
4. Pazienti che possono essere trattati con anticoagulanti orali ma che possono avere indicazione alla chiusura dell'auricola

NAO, nuovi anticoagulanti orali; TAO, terapia anticoagulante orale.

- pazienti che, adeguatamente informati rispetto alla terapia TAO/NAO, la rifiutino ed esprimano desiderio per una terapia "definitiva". A tal riguardo va sottolineato come la il Watchman abbia avuto l'approvazione da parte dell'ente regolatorio americano come valida alternativa al warfarin nei pazienti che rifiutino o che preferiscano non assumere la TAO.

La decisione va quindi condivisa nell'ambito del rapporto medico-paziente, dopo adeguata informazione circa tutti i vantaggi e svantaggi connessi alla procedura di chiusura percutanea della LAA o alle alternative terapeutiche TAO/NAO (Figura 8). Va tuttavia sottolineato che allo stato attuale non ci sono evidenze a riguardo ed ulteriori studi clinici dovranno valutare l'utilità della chiusura della LAA in tali situazioni cliniche prima di estendere le indicazioni a tale tipo di trattamento ai suddetti gruppi di pazienti.

10. SCREENING DEI PAZIENTI POSSIBILMENTE CANDIDATI A CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA

Lo screening deve essere effettuato nel contesto di un percorso di scelta terapeutica condivisa con il paziente tenendo in

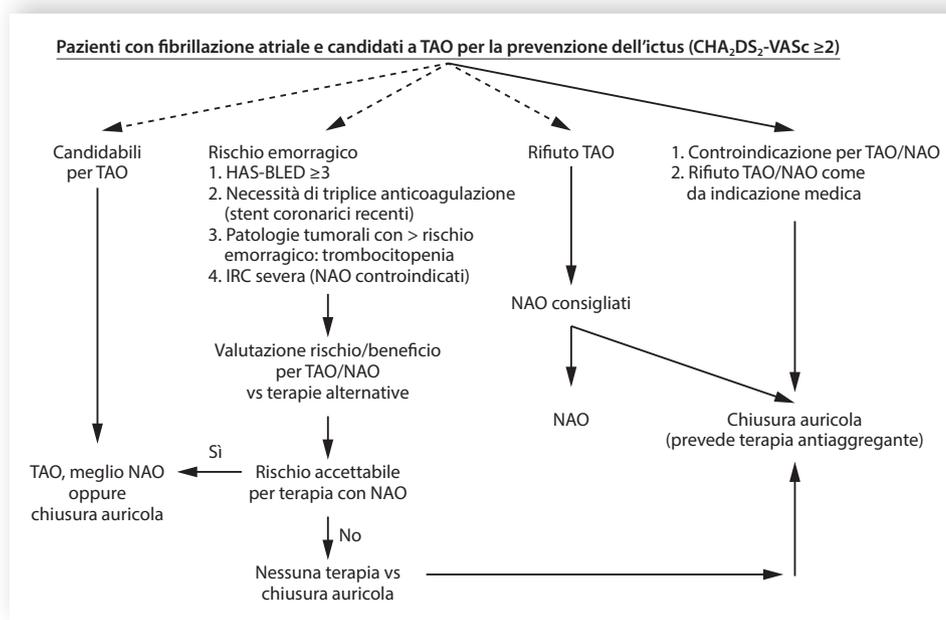


Figura 8. Algoritmo per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. IRC, insufficienza renale cronica; NAO, nuovi anticoagulanti orali; TAO, terapia anticoagulante orale. Adattata da Meier et al.⁴⁵.

adeguata considerazione le preferenze individuali e le aspettative personali di salute⁶⁶, evitando esami o indagini che siano superflui.

Lo screening deve essere orientato alla determinazione del profilo di rischio/beneficio individuale ed in particolare al rapporto tra rischio embolico ed emorragico considerato nella sua variabilità temporale ed includere le caratteristiche anatomiche dell'auricola al fine di poter programmare gli aspetti procedurali più importanti.

Analogamente a quanto dimostrato in cardiocirurgia, con un forte beneficio sugli outcome⁶⁷, lo screening deve essere effettuato in maniera interdisciplinare, meglio se con protocolli locali che identifichino in maniera chiara il ruolo di ciascun attore all'interno del team e che prevedano una forte interazione tra tutti i suoi componenti e il paziente⁶⁸. La valutazione delle preferenze del paziente e delle aspettative di salute e qualità di vita deve prevedere chiare ed adeguate modalità di esplicitazione formale degli stessi⁶⁹.

Nella Tabella 5 sono riassunti i principali elementi da tenere in considerazione per questa fase del processo diagnostico-terapeutico. Dal punto di vista anatomico è necessaria una valutazione ecocardiografica approfondita. Una valutazione anatomica dell'auricola con tomografia computerizzata o risonanza magnetica può essere utile nei casi in cui l'ecocardiografia non sia dirimente.

11. VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA E ANATOMIA ECOCARDIOGRAFICA DELL'AURICOLA SINISTRA

L'ETE è il metodo di scelta per la valutazione anatomica e funzionale della LAA. L'ecocardiografia tridimensionale può essere utile sebbene non indispensabile per una corretta valutazione.

Nella valutazione del rischio trombotico è importante considerare aspetti sia anatomici che funzionali per attribuire un rischio specifico alla componente auricolare rispetto al rischio trombotico cardiaco complessivo e a quello sistemico. Come precedentemente descritto, la LAA è spesso plurilobata e la sua contrattilità è il determinante primario dell'efflusso

Tabella 5. Elementi di screening.

1. Score di rischio tromboembolico
2. Score di rischio emorragico
3. Età
4. Preferenze del paziente e aspettative di salute
5. Diagnostica per diabete mellito
6. Valutazione della pressione arteriosa
7. Valutazione della funzionalità renale
8. Valutazione della funzionalità cardiaca, classe NYHA
9. Valutazione vascolare carotidea e/o aortica
10. Bilancio epatologico e gastrointestinale (angiodisplasie, ulcera peptica)
11. Valutazione dell'assetto coagulativo e della diatesi emorragica
12. Valutazione delle controindicazioni agli anticoagulanti
13. Valutazione dell'interazione polifarmacologica
14. Valutazione di compliance terapeutica e fragilità
15. Valutazione delle malattie psichiatriche (demenza, alcolismo)
16. Ecocardiogramma color-Doppler transtoracico
17. Ecocardiogramma color-Doppler transesofageo
18. Angio-TC cardiaca o angio-RM

NYHA, New York Heart Association; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

di sangue dall'auricola medesima⁷⁰. È stato dimostrato, nel contesto della FA, come una velocità di lavaggio dell'auricola >40 cm/s si correli, dopo cardioversione dell'aritmia, con la riduzione dell'ecocontrasto spontaneo⁷¹. Un grado severo di ecocontrasto spontaneo è correlato con velocità di flusso endoauricolari <40 cm/s e con la formazione di "sludge" in LAA (condizione pre-trombotica).

I principali dati circa le misure medie lineari che caratterizzano tale struttura anatomica derivano da indagini su reperti autoptici che hanno anche evidenziato una correlazione con l'età e il sesso. Più recentemente uno studio sui volumi della LAA è stato condotto mediante l'utilizzo della tomografia computerizzata multistrato giungendo alla conclusione che non esistono differenze rispetto al sesso ma solo rispetto ai gruppi di età (maggiore nella fascia 60-70 anni rispetto la fascia 40-59 anni)^{72,73}. L'ETE rende possibile il calcolo dei parametri planimetrici principali: dimensioni trasverse, dimensioni longitudinali e area, che consentono una corretta pianificazione della procedura di chiusura (Tabella 6).

Tabella 6. Principali parametri ecocardiografici da ottenere.

1. Dimensioni auricolari e atriali
2. Morfologia auricolare
3. Flussi endoauricolari
4. Rapporti con anulus ed istmo mitralico
5. Presenza/assenza di alterazioni strutturali dell'atrio (forame ovale pervio, aneurisma del setto interatriale, trombosi atriale o auricolare, ecocontrasto spontaneo)
6. Funzionalità e dimensioni del ventricolo sinistro
7. Funzionalità valvolare mitralica
8. Presenza/assenza di versamento pericardico

12. PROCEDURA "STEP BY STEP"

Sono ormai numerose le pubblicazioni che offrono un dettagliato prospetto della procedura di chiusura della LAA⁴⁵. Vengono di seguito elencati alcuni suggerimenti da considerarsi utili al fine di standardizzare il più possibile la procedura per rendere riproducibili i risultati e per ridurre le complicanze.

12.1 Scelta dell'anestesia

Pur essendo possibile affrontare la procedura sia in anestesia generale che in analgo-sedazione, la prima scelta appare consigliabile. Da una parte la necessità di monitoraggio transesofageo fa sì che si renda necessaria una prolungata collaborazione del paziente, che spesso mal tollera la presenza della sonda in esofago. Dall'altra l'anestesia generale consente di garantire la completa immobilità del paziente, impedendo quei piccoli movimenti involontari che possono aumentare il rischio di complicanze meccaniche, specie durante la puntura transtettale o durante la manipolazione del sistema di rilascio in LAA. A tal riguardo, pur essendo intrigante la possibilità di eseguire la procedura in anestesia locale e sotto guida ecografica intracardiaca, non ci sono dati sufficienti per raccomandare tale approccio. Infatti, pur essendo fattibile la puntura transtettale sotto guida ecografica intracardiaca, appare difficile allo stato attuale dimensionare il dispositivo e valutarne il posizionamento senza l'ausilio dell'ETE.

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

12.2 Scelta dell'accesso vascolare

Sede di accesso privilegiata è la vena femorale di destra, che consente una più agevole manipolazione dei materiali e una più sicura puntura transettale; sono tuttavia descritti in letteratura casi di procedura eseguita mediante puntura della vena femorale sinistra⁷⁴, da riservare comunque a pazienti il cui accesso destro si riveli impraticabile (severa tortuosità del vaso, pregresso intervento vascolare, fistola artero-venosa ad alta portata, ecc.). Importanti anche in questo caso sono un'accurata conoscenza dei materiali e un'esperienza specifica nella gestione delle possibili complicanze vascolari.

12.3 Puntura transettale

Questa fase della procedura è tra le più delicate. Per quanto per un elettrofisiologo o emodinamista esperto non costituisca motivo di specifica preoccupazione eseguire la puntura transettale con il solo monitoraggio fluoroscopico (con o senza reperi come il catetere in seno coronarico), al fine di ottenere un miglior angolo di approccio alla LAA, è fortemente raccomandata la puntura sotto guida ecocardiografica. Una puntura inferiore e posteriore espone l'auricola con un'angolazione ideale per gli attuali sistemi di rilascio (Figura 9). Il passaggio del setto interatriale attraverso la pervietà del forame ovale offre invece un angolo subottimale, che può rendere più difficoltoso e meno sicuro il successivo decorso della procedura.

12.4 Terapia antitrombotica intraprocedurale

Sebbene in letteratura siano riportati casi di occlusione auricolare effettuata in corso di terapia con warfarin in range terapeutico, al fine di minimizzare i rischi è consigliabile avere sospeso ogni terapia anticoagulante almeno 48h prima della procedura ed avere un valore di INR <2. Una volta effettuata

la puntura transettale è necessario somministrare la terapia antitrombotica: l'eparina non frazionata (dosaggio 70-100 U/kg per ottenere un tempo di coagulazione attivato 250-300 s) è la prima scelta. A nostro giudizio, per ridurre i rischi embolici è utile ridurre al minimo il tempo di permanenza in atrio sinistro. Qualora all'ETE si evidenziasse trombosi sul sistema di rilascio suggeriamo l'aspirazione manuale dal catetere del trombo associata a somministrazione di eparina; in caso di fallimento di tale strategia è raccomandato interrompere la procedura.

12.5 Avanzamento del sistema di rilascio in atrio sinistro

Due sono i possibili approcci:

- il catetere introduttore del sistema di rilascio viene scambiato su una guida rigida posizionata in vena polmonare superiore sinistra e poi manovrato con all'interno un catetere pig-tail da cui fare anche l'angiografia dell'auricola. Qualora si scelga questo approccio utilizzando il sistema ACP-Amulet sarà necessario l'uso di un catetere pig-tail lungo (125 cm). Da sottolineare che procedendo in questo modo è possibile manovrare il sistema con maggiore sicurezza e poter avanzare l'introduttore in auricola riducendo i rischi di danno iatrogeno;
- il metodo alternativo consiste nell'utilizzare il pig-tail per l'angiografia e successivamente scambiarlo con l'introduttore del sistema di rilascio su una guida rigida posizionata in LAA ("risparmiando" così uno scambio ma aumentando i rischi di lacerazione della parete auricolare).

12.6 Scelta del dispositivo

Diversi dispositivi sono stati studiati e introdotti sul mercato. Nella pratica clinica, comunque, sono attualmente disponi-

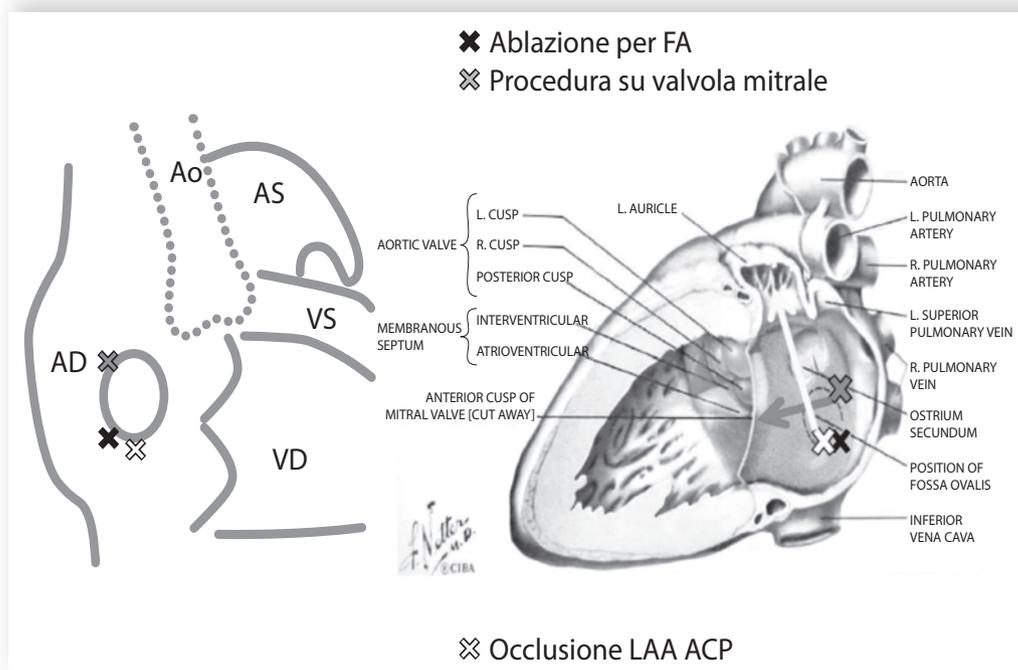


Figura 9. Visualizzazione della fossa ovale e dei punti in cui è preferibile effettuare la puntura per eseguire la chiusura dell'auricola.

ACP, Amplatzer Cardiac Plug; AD, atrio destro; Ao, aorta; AS, atrio sinistro; FA, fibrillazione atriale; LAA, auricola sinistra; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

bili il dispositivo Watchman (Boston Scientific) ed il dispositivo New Amulet (St. Jude). Il dispositivo Lariat è usato per la legatura combinata endocardica-epicardica della LAA e non verrà esaminato in questa sede. Le evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo dei dispositivi sono state trattate nelle precedenti sezioni, mentre in questo paragrafo ci limiteremo a sottolineare le peculiarità tecniche dei dispositivi. Da sottolineare come entrambi i dispositivi attualmente disponibili sul mercato siano riposizionabili e completamente ricatturabili in caso di imperfetto posizionamento o di inadeguatezza della misura selezionata.

Il dispositivo Watchman viene avanzato attraverso un sistema di rilascio preformato (singola o doppia curva) 14 Fr. Per garantire il miglior sealing viene consigliato un sovradimensionamento del dispositivo (disponibile nelle misure comprese tra 21 e 33 mm) del 10-20%. Un maggiore sovradimensionamento del dispositivo sembra poter offrire una riduzione dei leak, ma potrebbe essere più rischioso. La nuova generazione del dispositivo, disponibile sul mercato probabilmente dal 2016, offrirà un miglior sealing a prescindere dall'oversizing effettuato grazie alla presenza di un maggior numero di barbe di ancoraggio e ad un profilo più basso. L'attuale generazione del dispositivo richiede che l'auricola abbia una profondità simile al diametro per consentire un rilascio sicuro. Nell'esperienza del Panel, questa caratteristica, che appare come il maggior limite del dispositivo, non ha mai impedito un impianto in sicurezza; probabilmente perché è noto da vari studi⁷⁵ che, con il perdurare della FA le auricole accrescono le loro dimensioni, in genere di pari passo per diametro e profondità. Importante comunque, in caso di dubbio, l'utilizzo dei marcatori radiopachi presenti sul sistema di rilascio, in grado di mostrare agevolmente la profondità minima al rilascio del dispositivo.

Il dispositivo di occlusione New Amulet (evoluzione del sistema Amplatzer ACP, ormai sostituito sul mercato dal New Amulet) ha una peculiare architettura che gli consente di adattarsi virtualmente ad ogni morfologia auricolare. Tutte le auricole comprese tra 11 e 31 mm possono essere chiuse con il presente dispositivo, che viene avanzato in un sistema di rilascio compatibile con introduttori 9-14 Fr (a seconda delle dimensioni del dispositivo). Occorre ricordare che mentre i cateteri guida dell'ACP erano presenti nei diametri da 9, 10 e 13 Fr, i cateteri guida dell'Amulet sono da 12 o 14 Fr.

12.7 Preparazione del sistema e del dispositivo

Dopo aver scelto dispositivo e misura, devono essere preparati il sistema d'impianto e il dispositivo. L'esperienza ci ha insegnato che è fondamentale un accurato flushing del catetere e del dispositivo al fine di minimizzare il rischio di embolizzazione d'aria durante l'impianto.

12.8 Impianto del dispositivo

Una volta ottenuta una posizione del sistema di rilascio ritenuta consona, questo viene reintrodotto permettendo l'apertura del dispositivo. In questa fase, talvolta, è necessario compiere dei piccoli movimenti di aggiustamento della posizione del dispositivo, con piccole rotazioni, spinte o trazioni al fine di correggere l'angolazione di accesso all'auricola, che non sempre risulta essere ottimale nonostante la pianificazione della puntura transettale. Una volta aperto il dispositivo, si esegue un controllo congiunto angiografico (le proiezioni elettive sono la craniale destra e la caudale destra) ed ecocardiografico per

verificarne la stabilità (shape, compressione) e l'efficacia (presenza di leak). Si procede poi ad eseguire un test di tenuta (tug test) mediante la trazione del filo di rilascio.

12.9 Rilascio del dispositivo

Qualora ci si ritenga soddisfatti del risultato, è possibile rilasciare il dispositivo ruotando in senso antiorario il cavo di rilascio. Al termine della procedura si procede ad un ulteriore controllo ecocardiografico dell'accuratezza del posizionamento del dispositivo e dell'assenza di versamento pericardico (che può verificarsi in ogni fase dell'impianto). Si rimuove quindi il sistema e si procede all'emostasi locale (compressione manuale o sutura a figura di 8). La somministrazione del solfato di protamina è una scelta che deve essere effettuata valutandone l'utilità clinica adeguata al singolo paziente.

13. GESTIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA DOPO LA PROCEDURA

Dopo la procedura risulta raccomandata la terapia antitrombotica al fine di evitare formazioni trombotiche sul dispositivo fino a completa endotelizzazione dello stesso. La gestione attuale è il risultato degli studi PROTECT AF⁴⁹, PREVAIL⁵² e ASAP⁵³ basati sul dispositivo Watchman e sull'esperienza mutuata dall'utilizzo del dispositivo Amplatzer PFO Occluder.

Per il dispositivo Watchman il protocollo antitrombotico del trial PROTECT AF prevedeva la sospensione del warfarin 45 giorni dopo la procedura e la sua sostituzione con doppia antiaggregazione se l'ETE mostrava l'assenza di trombi o un leak residuo <5 mm; il secondo antiaggregante veniva sospeso dopo 6 mesi se l'ETE di follow-up non mostrava leak periprotetici significativi. Il trial PREVAIL e lo studio ASAP evidenziavano la fattibilità della DAPT in alternativa alla terapia con warfarin dopo impianto del dispositivo Watchman.

Studi osservazionali hanno valutato la DAPT per 1 mese dopo impianto del dispositivo ACP e la terapia con singolo antiaggregante per i 3-6 mesi successivi, in accordo con il protocollo di terapia antitrombotica mutuato dall'esperienza con l'Amplatzer PFO Occluder⁷⁶.

In tutti questi differenti approcci terapeutici, la singola terapia antiaggregante viene indicata *quoad vitam*.

Si può suggerire una DAPT con aspirina e clopidogrel e l'esecuzione dell'ETE a 3 mesi con la possibilità di anticipare l'esame in caso di leak postprocedurali significativi (≥ 5 mm). In assenza di complicanze di sorta, dopo tale periodo, il secondo antiaggregante potrebbe essere sospeso e viene ripetuta una valutazione ecocardiografica (con metodica transesofagea) dopo circa 1 anno. Tuttavia nelle casistiche dei maggiori centri tra i pazienti ad alto e altissimo rischio emorragico si riscontrano i protocolli più differenti, con l'utilizzo di terapia eparinica a basso peso molecolare per un periodo che va da pochi giorni a qualche settimana, utilizzo di singolo antiaggregante o, in casi particolari, di nessuna terapia antitrombotica.

Ulteriore argomento di dibattito risulta la chiusura incompleta della LAA. Questa potrebbe, in teoria, dar luogo ad una tasca potenziale fonte di cardioembolismo. Tuttavia, leak residui piccoli (<5 mm) sono considerati irrilevanti e possono chiudersi spontaneamente; la loro presenza non ha comportato un aumentato rischio di tromboembolismo rispetto ai pazienti con occlusione auricolare completa⁷⁷ anche se il loro

significato clinico dovrà essere verificato in più ampi studi prospettici, randomizzati e con follow-up a lungo termine.

14. STANDARD ORGANIZZATIVI ED OPERATIVI RACCOMANDATI

L'espansione della procedura di chiusura della LAA nell'ambito della cardiologia interventistica ha spinto le Società Scientifiche sia in campo nazionale⁷⁸ che internazionale^{49,68} a suggerire raccomandazioni e standard operativi per i centri che intendono attivarsi. Alcuni requisiti sono da considerarsi essenziali; di seguito si riportano i requisiti da considerarsi fondamentali per i centri e gli operatori.

14.1 Requisiti generali

All'interno della struttura ospedaliera, la procedura di chiusura della LAA deve prevedere una condivisione decisionale nell'ambito dell'Heart Team tra cardiologo interventista (sia esso emodinamista o elettrofisiologo), cardiologo clinico, ecocardiografista, anestesista e cardiocirurgo per la miglior coordinazione procedurale. Dato che la selezione del paziente è il primo atto fondamentale, altri specialisti (neurologi, nefrologi, internisti, geriatri, ematologi) possono concorrere a indicare la chiusura della LAA come la più adeguata strategia antitrombotica per quel dato paziente. Pertanto, la formazione di un team multidisciplinare dovrebbe costituire un prerequisito per la scelta del candidato ideale, del successo procedurale e della gestione postprocedurale. La presenza/disponibilità di una cardiocirurgia in sede viene considerata tra i requisiti nel documento delle Società Nord Americane⁶⁸, così come viene suggerito dal recente consensus EHRA/EAPCI⁴⁵ che considera adeguato l'accesso ad una sala di cardiocirurgia entro 60 min. Il documento congiunto Società Italiana di Cardiologia Interventistica/Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (GISE/AIAC) prevede invece la cardiocirurgia on-site⁷⁸.

14.2 Training e preparazione degli operatori

Il cardiologo interventista o l'elettrofisiologo che si avvicina alla procedura di chiusura della LAA deve possedere una profonda conoscenza dell'anatomia cardiaca e, in particolare, delle caratteristiche morfologiche dell'atrio e della LAA. Tutte le Società Scientifiche sottolineano la necessità che l'operatore abbia particolare dimestichezza con la puntura transtettale e come seguirlo riguardo all'impianto dei dispositivi di chiusura auricolare. Riguardo alla puntura transtettale, la posizione condivisa dalle Società Scientifiche nazionali ed internazionali di elettrofisiologia (AIAC/Heart Rhythm Society [HRS]) è quella che l'operatore abbia almeno eseguito un numero di punture transtettali non inferiore a 50 e che abbia acquisito dimestichezza nel manovrare cateteri/introduttori in atrio sinistro. L'operatore deve riconoscere non solo la posizione anatomica della LAA e come raggiungerla, ma anche i rapporti che tale struttura ha con le altre formazioni anatomiche circostanti. Inoltre, deve possedere sufficiente esperienza interpretativa delle immagini radiologiche (angiografiche, tomografiche e di risonanza magnetica) ed ecocardiografiche della LAA per poter ottenere tutte le informazioni necessarie per la scelta corretta del dispositivo. In particolare, le Società Scientifiche enfatizzano la condivisione di giudizio tra l'operatore e l'ecocardiografista, elemento chiave per il successo procedurale.

Nel bagaglio tecnico di ciascun operatore deve essere anche inclusa esperienza nella puntura pericardica (o che sia

almeno presente un cardiologo interventista con tale acquisizione tecnica) nel caso si verificasse un tamponamento pericardico durante le manovre in atrio sinistro o di posizionamento della protesi in LAA.

Il training del primo operatore è il primo atto pratico fondamentale con lo scopo di rendersi autonomo nella procedura. Il training è svolto da un proctor, che possa fornire e illustrare al discente tutti passaggi procedurali per ottenere con successo la chiusura della LAA. Nel dettaglio, vi è concordanza di indicazioni tra le diverse Società Scientifiche che ciascun operatore debba presenziare a lezioni teoriche, associate al supporto tecnico attraverso la familiarizzazione con la procedura e gli strumenti necessari, con sessioni virtuali utilizzando l'uso di simulatori e/o attraverso sessioni pratiche anche in laboratorio animale laddove sia possibile.

Il futuro operatore è bene che assista a procedure di impianto, assimilando con precisione i diversi passaggi della procedura. I primi impianti in ciascun centro devono essere assistiti dal proctor. Sebbene non esista un numero minimo sufficiente per definire la completa autonomia di un operatore, è comunque ragionevole che in ciascun centro si effettuino almeno 15 impianti per acquisire un'adeguata autonomia e indipendenza.

Un elemento chiave per il raggiungimento del successo procedurale, fortemente indicato dai documenti delle varie Società Scientifiche, è la costituzione di un team operativo ben strutturato, che comprenda l'ecocardiografista, l'anestesista e la componente infermieristica; quest'ultima necessariamente informata delle caratteristiche dei diversi dispositivi, oltre che con provata esperienza acquisita nelle procedure di cardiologia interventistica/elettrofisiologia.

14.3 Requisiti per il centro e il laboratorio

Dato che la maggior parte delle procedure viene eseguita in anestesia generale, il laboratorio deve contemplare la strumentazione richiesta per l'attività anestesiológica e riservare spazi fisici idonei non solo per l'anestesista ma anche per l'ecocardiografista che copre un ruolo fondamentale nella procedura. Le Società Scientifiche internazionali richiedono che il personale di sala, che comprende infermieri e tecnici, debba possedere esperienza nelle procedure interventistiche e sia in grado di seguire ogni passo dell'intervento, come per esempio rispondere prontamente a situazioni d'emergenza.

La conoscenza dei materiali utilizzati da parte del personale è elemento ulteriore per favorire tutti i passaggi della procedura. Seppur non indicato espressamente dalle diverse Società Scientifiche, sarebbe auspicabile che anche i componenti infermieristici del team operativo possano essere coinvolti nel training tecnico, partecipando a sedute di chiusura della LAA eseguite dai proctor e familiarizzando con i materiali tramite sedute virtuali.

Ogni personale di sala coinvolto nella procedura deve avere un ruolo ben definito da coprire, al fine di evitare sovrapposizioni durante l'intervento e ritardi nel rispondere a situazioni d'emergenza.

14.4 Raccomandazioni procedurali e competenze minime degli operatori

In considerazione dell'elevato numero di procedure già effettuate e del prevedibile ulteriore incremento che potrebbe esserci nel prossimo futuro, appare appropriato che le Società Scientifiche nazionali ed internazionali elaborino una posizione che possa fungere da indirizzo condiviso. Da una parte

quindi, come visto nelle sezioni precedenti, inglobando la letteratura disponibile, sono state estratte indicazioni per la selezione del paziente e per la sua preparazione alla procedura. Dall'altra sembra utile, prendendo in considerazione le opinioni di operatori esperti, analizzare gli aspetti più propriamente tecnici della chiusura percutanea della LAA al fine di standardizzare i vari passaggi della metodica, aumentandone il successo acuto e riducendo le complicanze.

14.5 Requisiti della struttura e del personale

Come già evidenziato precedentemente, la chiusura percutanea della LAA è una procedura che richiede un approccio multidisciplinare e può essere effettuata sia da elettrofisiologi che da emodinamisti: entrambe queste professionalità possono integrare le proprie specifiche competenze. È comunque pensiero condiviso che questa procedura sia tecnicamente complessa e rappresenti, per la notevole quantità di competenze necessarie (puntura transettale, navigazione in atrio sinistro e LAA, utilizzo di mezzo di contrasto, guide e materiali dedicati) una notevole sfida nell'ambito della cardiologia interventistica-strutturale (Figura 10).

Per questo motivo il presente gruppo di lavoro ritiene necessario, per una struttura che desideri avviare un programma di chiusura percutanea della LAA, la presenza di un team multidisciplinare che consenta di inquadrare al meglio il paziente per la procedura. Particolare attenzione sarà rivolta alle tecniche di imaging cardiaco, in grado di comprendere la fattibilità e di pianificare al meglio la procedura: fondamentale la presenza di un ecocardiografista dedicato, sia nel monitoraggio del posizionamento del dispositivo che nel riconoscimento delle complicanze acute (Tabella 7). Un ruolo rilevante, anche se non costituisce una *conditio sine qua non*, è rivestito dall'imaging radiologico: la tomografia computerizzata multidetettore ad alta definizione e la risonanza magnetica cardiaca sono in grado di identificare eventuali formazioni trombotiche e di studiare al meglio l'anatomia auricolare⁷⁹. Da sottolineare comunque come queste tecniche non costituiscano il supporto ideale durante la procedura, pur essendo utili soprattutto nella fase iniziale dell'esperienza.

Appare quindi consigliabile, come già sottolineato nello studio PROTECT AF, svolgere l'intera procedura sotto guida ecocardiografica e fluoroscopica. In ogni caso, dai dati presenti in letteratura e dall'esperienza di numerosi operatori, non appare più rischiosa di altre procedure interventistiche come l'ablazione transcateretere della FA, con cui condivide il rischio di complicanze meccaniche (tamponamento cardiaco e danneggiamento delle strutture prossime all'atrio sinistro). Importante segnalare come l'incidenza della complicanza a tutti gli effetti più severa, il tamponamento cardiaco, sia calata nel corso degli anni con la maggiore esperienza degli operatori e con le migliori caratteristiche tecniche dei dispositivi: si è passati dal 5% circa del PROTECT AF⁴⁹ ad un minimo di 0.8-1.3% nei più recenti registri "real world"^{52,58}. Analizzando i dati che sono a nostra disposizione degli studi PROTECT AF⁴⁹ e PREVAIL⁵², che assieme assommano 1271 pazienti, si sono avuti 40 (3.1%) versamenti pericardici; i due studi riportano che 10 (0.8%) di questi sono stati drenati dal chirurgo in un arco temporale di 7 giorni dal rilascio della protesi. Se guardiamo i dati di confronto tra i due studi, PROTECT AF e PREVAIL, i versamenti pericardici drenati chirurgicamente sono calati significativamente ($p=0.027$) passando dall'1.6% allo 0.4%.

Considerata la complessità della procedura e le potenziali complicanze, allo stato attuale delle conoscenze e dei dati a disposizione, la presenza di un'equipe cardiocirurgica in

Tabella 7. Complicanze intraprocedurali identificabili con ecocardiografia.

1. Versamento pericardico
2. Tamponamento cardiaco
3. Embolizzazione del dispositivo
4. Trombosi sul catetere
5. Lacerazione dell'auricola sinistra
6. Danneggiamento delle strutture prossime:
7. Durante la puntura transettale
8. Durante la manipolazione o il rilascio del dispositivo
9. Interferenza con la valvola mitralica, l'arteria circonflessa o la vena polmonare superiore sinistra

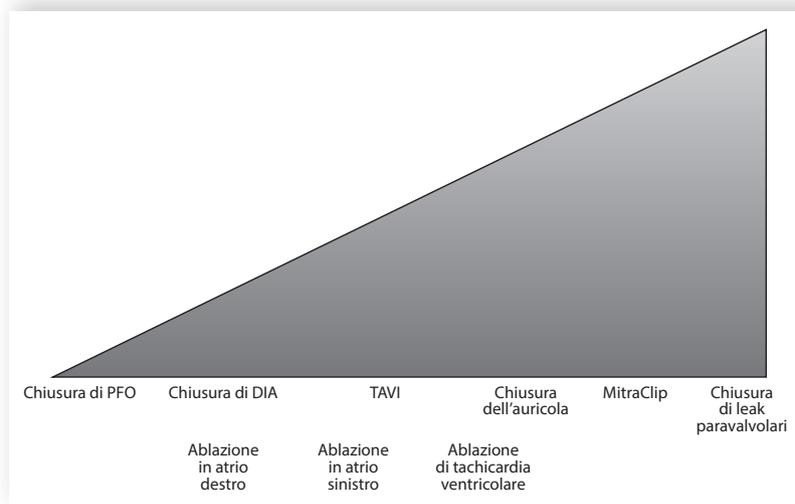


Figura 10. Rapporto di complessità delle procedure utilizzate in cardiologia interventistica. DIA, difetto interatriale; PFO, forame ovale pervio; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

loco è stata un argomento controverso, come tra l'altro testimoniato dalle diverse posizioni dei documenti internazionali. Sebbene la maggioranza del Panel abbia ritenuto che la presenza di un'equipe cardiocirurgica in loco non fosse un requisito indispensabile e che potesse essere sufficiente la possibilità di accesso in sala di cardiocirurgia entro 60 min, su tale punto, oggetto di ampia discussione, non si è raggiunto un consenso unanime. Requisito essenziale (e comune a cardiologi interventisti ed elettrofisiologi) è l'essere esperti nella tecnica della pericardiocentesi⁸⁰.

15. GESTIONE DELLE COMPLICANZE

15.1 Versamento pericardico e tamponamento cardiaco

Il versamento pericardico in ogni sua presentazione clinica (dal versamento asintomatico al tamponamento cardiaco) è una delle complicanze più gravi della procedura di chiusura percutanea della LAA. Tra i fattori di rischio si riconoscono la puntura transettale, la manipolazione di strutture rigide quali i cateteri guida e i dispositivi stessi all'interno dell'atrio sinistro, così come la fragilità intrinseca della parete atriale⁸¹.

Nel PROTECT AF, condotto sul dispositivo Watchman, l'incidenza di versamento pericardico, entro i 7 giorni dall'impianto, è stata del 4.4% ed ha richiesto nel 3.3% dei pazienti l'esecuzione di una pericardiocentesi⁴⁹.

È doveroso sottolineare come questa complicanza sia stata osservata, con maggiore frequenza, all'inizio della curva di apprendimento. Nel registro del sistema PAC, in cui sono stati considerati i risultati ottenuti da operatori esperti, il tasso di versamento pericardico è sceso al 2.2%⁷⁵ e si attesta ai medesimi valori anche nel trial successivo PREVAIL⁵². Nella recente analisi condotta da Tzikas et al.⁵⁸ sui risultati ottenuti con il dispositivo ACP, in più di 20 centri europei e canadesi, è emerso un tasso di versamenti pericardici con necessità di drenaggio pari all'1.2%. Price et al.⁸², in uno studio multicentrico che analizzava i dati sull'utilizzo del dispositivo Lariat, riportano un'incidenza di versamento pericardico con necessità di evacuazione del 10.4%.

Tra le strategie procedurali atte a ridurre l'incidenza di versamento pericardico possiamo annoverare:

- la conduzione della procedura di impianto del dispositivo sotto guida ETE e il monitoraggio della pressione per garantire una puntura transettale in sicurezza nel sito corretto;
- l'uso di un catetere pigtail all'interno della guaina di accesso o un filo loop nella LAA per facilitare un movimento sicuro e atraumatico all'interno dell'auricola stessa;
- l'esecuzione di movimenti lenti ed attenti durante la manipolazione del catetere e del dispositivo di occlusione all'interno dell'atrio sinistro;
- l'esecuzione del test di stabilità dopo l'impianto del dispositivo sotto guida ecocardiografica e fluoroscopica con iniezione di piccole quantità di mezzo di contrasto.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica del versamento pericardico, nel caso di tamponamento cardiaco con ipotensione è richiesto un approccio aggressivo e tempestivo con pericardiocentesi e sospensione dell'anticoagulazione. La diagnosi precoce di un versamento pericardico mediante ETE/ecografia intracardiaca spesso può evitare che si instauri un tamponamento cardiaco con successivo grave deterioramento emodinamico.

La procedura di pericardiocentesi può essere eseguita attraverso l'esecuzione di una puntura transcutanea sottosternale o sottocostale mediante guida ecocardiografica o attraverso una piccola incisione cutanea di circa 3-5 cm al di sotto dello xifoide (finestra subxifoidea) che permetta un accesso diretto al cavo pericardico mediante incisione dello stesso e il successivo posizionamento di un drenaggio pericardico.

In caso di tamponamento ricorrente o perforazione della parete atriale sinistra, è necessario procedere ad un intervento chirurgico di revisione a cielo aperto del cavo pericardico con sutura off-pump e a cuore battente (ove possibile) della breccia della parete atriale. Nel caso la sede della lesione richieda la lussazione del cuore, per una migliore esposizione chirurgica, e tale manovra venga mal tollerata, potrebbe rendersi necessario l'utilizzo della circolazione extracorporea.

In casi selezionati, può trovare indicazione, in prima istanza, un approccio toracoscopico con posizionamento di un dispositivo epicardico (come ad esempio AtriClip) per la chiusura della breccia sulla LAA, qualora la lesione non interessi la base dell'auricola stessa. Tale tecnica peraltro non è ancora stata descritta in letteratura e, ove non indicata, si può convertire l'approccio toracoscopico in una minitoracotomia che consenta un agevole controllo delle strutture anatomiche e il controllo dell'emostasi.

Sebbene la maggior parte dei casi di versamento pericardico occorra precocemente, le forme subacute ed i versamenti tardivi sono comunque descritti in letteratura dopo l'impianto di dispositivi per la chiusura percutanea della LAA. Pertanto è raccomandato il monitoraggio, per un periodo di almeno 48h dopo l'impianto del dispositivo, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e l'esecuzione di un'ecocardiografia transtoracica prima della dimissione per escludere la presenza di un versamento pericardico e per attestare il corretto posizionamento del dispositivo. I versamenti subacuti possono derivare dall'azione di sfregamento o irritazione delle ancore dei dispositivi sulla parete atriale, che può essere infine lesionata a causa del suo sottile spessore. In questi casi, se il versamento pericardico risulta essere di grado significativo o produce segni strumentali di compromissione emodinamica, è necessario ricorrere alla pericardiocentesi o, talvolta, ad un'plorazione chirurgica a cielo aperto.

Versamenti tardivi e non emodinamicamente significativi possono essere verosimilmente ascrivibili a processi infiammatori postprocedurali. Essi sono comunemente trattati con antinfiammatori non steroidei, come aspirina, ibuprofene e diclofenac, o, più raramente, con terapia steroidea.

15.2 Embolia gassosa

L'embolia gassosa è spesso un evento clinicamente silente, anche se, in rari casi, può provocare TIA, ischemia coronarica acuta, ipotensione e/o arresto cardiaco⁴⁹. Gli emboli gassosi possono raggiungere l'atrio sinistro a causa di un'iniezione accidentale di aria o possono essere la conseguenza di bolle gassose generate da un gradiente tra la pressione atmosferica e quella intracardiaca in seguito ad una inspirazione profonda⁸³.

La gestione dell'embolia gassosa è in gran parte di supporto. L'ossigeno iperbarico ha dimostrato un beneficio clinico nell'80% dei casi di embolia gassosa cerebrale, anche se non sono ancora stati condotti studi controllati. L'embolia gassosa nella circolazione coronarica rende evidenza di sé, più comunemente, a carico della coronaria destra a causa della

posizione anatomica del suo ostio e spesso si risolve in pochi minuti. Tuttavia, può produrre un soprasslivellamento del tratto ST, ipotensione e aritmie ventricolari, fino allo shock cardiogeno. L'aspirazione dell'aria con un dispositivo dedicato o l'iniezione di mezzo di contrasto nell'arteria coronaria può essere utile in questi casi.

15.3 Embolizzazione del dispositivo

La procedura di impianto può essere complicata da embolizzazione periferica immediata o ritardata del dispositivo stesso. La selezione accurata dei pazienti che presentino una morfologia favorevole della LAA e l'appropriato dimensionamento del dispositivo sono cruciali per prevenire tale complicanza. Al contrario, predittori negativi sono:

- grandi dimensioni dell'ostio auricolare,
- uso di dispositivi sottodimensionati,
- lunghezza auricolare ridotta,
- varianti anatomiche inusuali.

I dispositivi embolizzati che si trovano nell'atrio sinistro o nel ventricolo sinistro possono essere catturati e spinti successivamente per via anterograda attraverso la valvola mitrale e la valvola aortica mediante endocatereteri, in modo tale da consentirne il recupero in aorta discendente. Il recupero dei dispositivi all'interno del cuore stesso è impegnativo e pericoloso, mentre il recupero in aorta discendente con un laccio o un biotomo è un metodo più sicuro e riproducibile. Nei rari casi di embolizzazione dei dispositivi di dimensioni maggiori verso l'asse iliaco femorale, può rendersi necessario il recupero attraverso un approccio chirurgico a cielo aperto.

16. CONCLUSIONI

La TAO è la strategia di prima scelta nella prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FA a rischio medio/alto ($CHA_2DS_2-VASc \geq 1$). Molti di questi pazienti risultano però difficili da trattare, in particolare per i sanguinamenti, effetti indesiderati pericolosi della terapia che ne limitano o controindicano l'utilizzo. L'osservazione che la maggior parte dei trombi genera dalla LAA ha portato a considerarne la chiusura, sia chirurgicamente che per via percutanea, come alternativa; a tal proposito negli ultimi anni il dispositivo di chiusura percutanea Watchman ha mostrato la sua non inferiorità rispetto alla terapia anticoagulante nella prevenzione di eventi tromboembolici, con in più il vantaggio del minore tasso di eventi emorragici; altri nuovi dispositivi sono stati introdotti di recente o sono in via di sviluppo.

La procedura di chiusura percutanea dell'auricola richiede notevoli competenze tecniche e teoriche oltre che un adeguato training sotto la supervisione di colleghi esperti; chi vuole avvicinarsi alla sua esecuzione deve avvalersi di una collaborazione con ecocardiografisti esperti, pratici con la tecnica transesofagea, per ottenere un supporto di imaging adeguato; inoltre deve essere in grado di gestire eventuali complicanze, in particolare avendo esperienza nell'esecuzione di pericardio-centesi, essendo il tamponamento cardiaco la più frequente e temibile delle complicanze.

La presenza della cardiocirurgia on-site non appare requisito indispensabile pur essendo ragionevole la disponibilità di una cardiocirurgia a 60 min in caso di necessità.

Attualmente la principale indicazione all'occlusione di auricola è la controindicazione, relativa od assoluta, alla terapia anticoagulante in pazienti con FA. Queste indicazioni

derivano da studi osservazionali o registri fatti confrontando le protesi con l'uso del warfarin. Per il futuro resta da valutare l'indicazione alla chiusura dell'auricola in associazione alle procedure di ablazione per FA⁸⁴⁻⁸⁶ e impianto di MitraClip, nonché i dati derivanti dal confronto con i NAO.

Restano da studiare ampie popolazioni di pazienti ad altissimo rischio come quelli che non possono assumere alcun tipo di anticoagulante né di antiaggregante, al fine di stabilirne l'impatto sulla prevenzione delle complicanze e sulla mortalità.

17. RIASSUNTO

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca e la sua prevalenza è destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione generale. Circa il 20% degli ictus ischemici sono dovuti a FA e i pazienti affetti da FA presentano un aumento del rischio cardioembolico di circa 5 volte. Il fondamento della terapia della FA è rappresentato dalla terapia anticoagulante orale. Nonostante i notevoli avanzamenti delle terapie a disposizione, principalmente grazie all'introduzione di nuove molecole anticoagulanti orali, molti pazienti continuano a non ricevere un'adeguata terapia a causa della presenza di controindicazioni a tali terapie. Negli ultimi anni la chiusura percutanea dell'auricola sinistra, principale sorgente cardioembolica nei pazienti con FA, ha mostrato di essere una valida opzione terapeutica, soprattutto nei pazienti a maggior rischio emorragico. Scopo di questo documento è stata la revisione degli aspetti principali della chiusura percutanea dell'auricola (selezione dei pazienti e aspetti multidisciplinari, metodiche e dispositivi, requisiti dei centri e degli operatori, terapie associate e follow-up).

Parole chiave. Chiusura percutanea dell'auricola sinistra; Fibrillazione atriale.

18. RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare il Dr. Pierluigi Merella (Cardiologia, Ospedale San Francesco, Nuoro) e la Dr.ssa Simonetta Genovesi (Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Clinica Nefrologica, A.O. San Gerardo, Monza) per gli utili commenti durante la stesura del documento.

19. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abrignani Maurizio Giuseppe, Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Caldarola Pasquale, Capecchi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Cassin Matteo, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cimini Maria Paola, Clerico Aldo, Colivicchi Furio, D'Agostino Carlo, De Luca Leonardo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Geraci Giovanna, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Macera Francesca, Marini Marco, Mascia Franco, Mason Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Nardi Federico, Navazio Alessandro,

Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta,

Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scalvini Simonetta, Scherillo Marino, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Uguccioni Massimo, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

20. BIBLIOGRAFIA

1. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
4. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007;370:604-18.
5. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
6. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-10.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
8. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-40.
9. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
10. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-45.
11. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-40.
12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
13. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.
14. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:861-7.
15. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739-49.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
17. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
18. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
19. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131:927-34.
20. Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998;97:1231-3.
21. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008;6:1500-6.
22. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, et al.; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011;155:579-86.
23. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
24. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:603-9.
25. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:579-89.
26. Schurgers LJ. Vitamin K, warfarin and calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:782-4.
27. Shah M, Avgil Tsadok M, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196-203.
28. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008;94:867-73.
29. Su P, McCarthy KP, Ho SY. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart* 2008;94:1166-70.
30. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:531-8.
31. Madden JL. Resection of the left auricular appendix. *JAMA* 1948;140:769-72.
32. Bailey CP, Olsen AK, Keown KK, Nichols HT, Jamison WL. Commissurotomy for mitral stenosis: technique for prevention of cerebral complication. *JAMA* 1952;149:1085-91.
33. Belcher JR, Somerville W. Systematic embolism and left auricular thrombosis in relation to mitral valvotomy. *BMJ* 1955;2:1000-3.
34. Jordan RA, Scheifley CH, Edwards JE. Mural thrombosis and arterial embolism in mitral stenosis. *Circulation* 1951;3:363-7.
35. Halseth WL, Elliot DP, Walker EL, Smith EA. Open mitral commissurotomy. A modern reevaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:842-8.
36. Cox JL. The surgical treatment of

- atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:584-92.
37. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Tan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:847-54.
 38. Nagpal AD, Torracca L, Fumero A, Denti P, Cioni M, Alfieri O. Concurrent prophylactic left atrial appendage exclusion: results from a randomized controlled trial pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:553-7.
 39. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-93.
 40. Lee CH, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Left atrial appendage resection versus preservation during the surgical ablation of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2014;97:124-32.
 41. Kim R, Baumgartner N, Clements J. Routine left atrial appendage ligation during cardiac surgery may prevent post-operative atrial fibrillation-related cerebrovascular accident. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:582-9.
 42. Zapolanski A, Johnson CK, Dardashti O, et al. Epicardial surgical ligation of the left atrial appendage is safe, reproducible, and effective by transesophageal echocardiographic follow-up. *Innovations (Phila)* 2013;8:371-5.
 43. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, et al. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis - a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253-8.
 44. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29:1443-7.
 45. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:1397-416.
 46. Alli O, Holmes D Jr. Left atrial appendage occlusion. *Heart* 2015;101:834-41.
 47. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, et al. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:924-9.
 48. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:468-71.
 49. Holmes DR, Reddy VT, Turi ZG, et al.; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
 50. Reddy VY, Doshi SK, Sievert HR, et al.; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation* 2013;127:720-9.
 51. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al.; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988-98.
 52. Holmes DR, Kar S, Proce MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
 53. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6.
 54. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-23.
 55. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:700-6.
 56. Lam YY, Yip GW, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:794-800.
 57. Santoro G, Meucci F, Stolcova M, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with non-valvular atrial fibrillation: implantation and up to four years follow-up of the Amplatzer Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1188-94.
 58. Tzikas A, Shaker S, Gafoor SA, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the Amplatzer Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016;11:1170-9.
 59. Lopez-Minguez JR, Nogales Asensio JM, Elduayen Gragera J, et al. Two-year clinical outcome from the Iberian registry patients after left atrial appendage closure. *Heart* 2015;101:877-83.
 60. Cheng Y, McGregor J, Sommer R, et al. Safety and biocompatibility of the Coherex WaveCrest™ Left Atrial Appendage Occluder in a 30-day canine study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(17 Suppl):doi:10.1016.
 61. Bartus K, Han FT, Bednarek J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:108-18.
 62. Amorosi L, Armstrong S, Da Deppo L, Garfield S, Stein K. The budget impact of left atrial appendage closure compared with adjusted-dose warfarin and dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:1131-6.
 63. Singh SM, Micieli A, Wijeyesundera HC. Economic evaluation of percutaneous left atrial appendage occlusion, dabigatran, and warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127:2414-23.
 64. Jommi C, Iorio A, Crippa L, Gelera A, Senatore G. Analisi di impatto sul budget di Watchman™, dispositivo per la prevenzione tromboembolica nei pazienti con fibrillazione atriale. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2013;5:45-63.
 65. Department of Health, UK. A review of emerging cardiac technologies: their potential impact on cardiac services over the next 10 years. May 13, 2011. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215592/dh_126736.pdf [accessed May 5, 2016].
 66. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
 67. Neily J, Mills PD, Young-Xu Y, et al. Association between implementation of a medical team training program and surgical mortality. *JAMA* 2010;304:1693-700.
 68. Masoudi FA, Calkins H, Kavinsky CJ, et al. 2015 ACC/HRS/SCAI left atrial appendage occlusion device societal overview. *Heart Rhythm* 2015;12:e122-36.
 69. Charon R, Wyer P; NEBM Working Group. Narrative evidence based medicine. *Lancet* 2008;371:296-7.
 70. Ernst G, Stollberger C, Abzieher F, et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec* 1995;242:553-61.
 71. Antonielli E, Pizzuti A, Palinkas A, et al. Clinical value of left appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with non valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1443-9.
 72. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation* 1997;96:3112-5.
 73. Wang M, Wang Y. Measurement of the volumes of left atrium and left atrial appendage of normal person through 3-D

CHIUSURA PERCUTANEA DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI CON FA

reconstruction. International Conference on Biological and Medical Applications (ICBMA'2012) Oct 6-7, 2012 Dubai (UAE).

74. Nucifora G, Faletra FF, Regoli F, et al. Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: implications for catheter-based left atrial appendage closure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:514-23.

75. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.

76. Guéris EE, Schmid M, Gloekler S, et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:528-36.

77. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with atrial fibrilla-

tion: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of The Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:923-9.

78. Berti S, Themistoclakis S, Santoro G, et al. Documento di posizione GISE/AIAC sui requisiti di processo diagnostico ed interventistico riferiti al trattamento della chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare. *G Ital Cardiol* 2014;15:508-19.

79. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, et al. Left atrial appendage: physiology, pathology, and role as a therapeutic target. *Biomed Res Int* 2015;2015:205013.

80. Molon G, Canali G, Casu G, et al. Lettera all'Editor. *G Ital Cardiol* 2015;16:188-9.

81. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010;6:220-6.

82. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation. Results from the US Transcatheter LAA Ligation Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:565-72.

83. Franzen OW, Klemm H, Hamann F, et al. Mechanisms underlying air aspiration in patients undergoing left atrial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:553-8.

84. Calvo N, Salterain N, Arguedas H, et al. Combined catheter ablation and left atrial appendage closure as a hybrid procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1533-40.

85. Fassini G, Moltrasio M, Conti S, et al. Concomitant cryoablation of pulmonary veins and mechanical closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016, in press.

86. Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Boersma LV. Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002212.