

POSITION PAPER

La posizione della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) sulle indicazioni alla coronarografia nel paziente con angina stabile

Alfredo Marchese¹, Roberta Rossini², Marco Basile¹, Francesco Bedogni³, Gian Battista Danzi⁴, Giuseppe Musumeci², Valeria Paradies¹, Emanuela Piccaluga⁵, Gennaro Sardella⁶, Ferdinando Varbella⁷, Arturo Giordano⁸, Sergio Berti⁹

¹U.O.C. Cardiologia Interventistica, Anthea Hospital, GVM Care & Research, Bari

²Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

³Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

⁴U.O. Cardiologia, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV)

⁵Cardiologia 1-Emodinamica, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

⁶Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, Sapienza Università di Roma, Roma

⁷Dipartimento di Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)

⁸U.O.C. Cardiologia Interventistica, Clinica Pineta Grande, Castel Volturno (CE)

⁹U.O. Cardiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Ospedale del Cuore, Massa

Available data suggest a steep increase in stable coronary artery disease with age. Its prevalence reaches a peak of almost 12-14% in men aged 65-84 years with an annual mortality ranging from 1.2% to 2.4%.

The diagnosis of stable angina is primarily based on history and therefore relies on clinical judgment. In addition, its diagnosis can be extremely challenging because of the frequent transition from unstable to stable angina. Current European guidelines on the management of stable coronary artery disease give increased importance to the pre-test probability, which strongly affects the diagnostic algorithms. Imaging techniques play a greater role in the diagnosis of stable angina than in the past. Conversely, despite recent advances in technology and in the physiological assessment of coronary stenosis, an ever decreasing relevance is conferred to coronary angiography. Another difficult and controversial issue relates to the prognostic benefit of myocardial revascularization.

The aim of this position paper is to review the most relevant clinical aspects of the European guidelines on the management of stable coronary artery disease.

Key words. Coronary angiography; Coronary artery disease; Stable angina.

G Ital Cardiol 2015;16(10):582-589

INTRODUZIONE

Le linee guida (LG) sono documenti stilati da Società Scientifiche internazionali al fine di affiancare i medici nella pratica clinica quotidiana guidandoli nella selezione delle strategie di gestione del singolo paziente, tenendo conto delle più moderne evidenze scientifiche e del rapporto rischio-beneficio nell'indicare determinati percorsi diagnostici o terapeutici.

Le recenti LG europee sull'angina stabile (AS), tuttavia, presentano alcuni aspetti controversi¹. Secondo queste, l'esame coronarografico andrebbe riservato solo a pazienti con dimostrazione di estesa ischemia inducibile a test provocativi nono-

stante terapia medica massimale. Ciò sulla base di studi che non hanno mostrato alcuna differenza significativa di risultati nel trattamento di questi pazienti quando trattati con angioplastica coronarica (PCI) rispetto alla terapia medica ottimale. A differenza di quanto provato nei pazienti con angina instabile e infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST, dove una strategia invasiva precoce di routine è stata associata ad un esito più favorevole, nei pazienti con AS, la coronarografia ed eventuale PCI, andrebbe eseguita solo in pazienti ad elevato rischio (sulla base dei test di ischemia), mentre in quelli a rischio intermedio si dovrà optare per una strategia conservativa o invasiva sulla base delle comorbidità e delle preferenze del paziente²⁻⁷.

Il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE), tuttavia, non condivide parte del contenuto di tali LG e ritiene doverose alcune considerazioni sui seguenti aspetti:

1. la definizione della probabilità pre-test (PTP) non prende in considerazione il profilo di rischio cardiovascolare del paziente;

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 05.06.2015; nuova stesura 26.06.2015; accettato 03.07.2015.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Alfredo Marchese U.O. Cardiologia Interventistica,
Anthea Hospital, GVM Care & Research, Via Camillo Rosalba 35/37,
70124 Bari
e-mail: alfma@libero.it

- la diagnosi di angina è una diagnosi "clinica" e questo aspetto non viene sufficientemente sottolineato;
- le restrizioni nell'esecuzione della coronarografia sono in contraddizione con il ruolo della valutazione dell'anatomia coronarica nella stratificazione prognostica;
- nella stima delle complicanze della coronarografia vengono citati studi di oltre 20 anni fa;
- la distinzione tra AS e angina instabile non è sempre chiaramente definibile nel mondo reale;
- il trial COURAGE non riflette il mondo reale ed ha arruolato pazienti ad albero coronarico noto;
- l'obiettivo principale della PCI nell'AS potrebbe essere (anche solo) quello di alleviare la sintomatologia anginosa, migliorando la qualità della vita, pur avendo un effetto neutro sulla sopravvivenza.

LA DEFINIZIONE DELLA PROBABILITÀ PRE-TEST NON PRENDE IN CONSIDERAZIONE IL PROFILO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE DEL PAZIENTE

Il ricorso alla coronarografia in prima battuta viene scoraggiato ed è riservato solo ai pazienti ritenuti ad elevata PTP. 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 PTP, gli unici determinanti indicati dalle LG 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 ischemica⁸. Va sottolineato, tuttavia, che i dati analizzati per redigere la PTP 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 erano considerati eleggibili solo i pazienti che erano sottoposti a coronarografia; la definizione di cardiopatia ischemica (presenza di una o più coronarie con una stenosi del ≥50%) non era univoca; infine, ma non meno rilevante, nella valutazione della PTP 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 che la sua gravità, così come permettono di definire un gruppo ad "alto rischio" all'interno della stessa categoria degli asintomatici.

Secondo le LG americane, un uomo con età >40 anni e una donna di età >60 anni con sintomatologia tipica sono considerati ad alto rischio e pertanto potrebbero essere indirizzati direttamente a coronarografia senza la necessità di ulteriori indagini non invasive. Infatti, le tabelle delle PTP (Tabelle 1 e 2) dei due documenti, europeo ed americano, derivano da studi differenti e quindi hanno differenti PTP^{1,9}. Ciò determina, sulla base di score differenti, percorsi diagnostici e terapeutici diversi, con indicazioni certamente più restrittive secondo le LG europee e, quindi, con un inevitabile impatto nella pratica clinica quotidiana.

Inoltre, sulla base di una valutazione globale di rischio di coronaropatia, le stesse LG americane permettono di stratificare i pazienti asintomatici in basso, intermedio ed elevato ri-

Tabella 1. Probabilità pre-test secondo le linee guida europee 2013.

Età (anni)	Angina tipica		Angina atipica		Dolore non anginoso	
	Uomini	Donne	Uomini	Donne	Uomini	Donne
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
≥80	93	76	78	47	65	32

Modificata da Montalescot et al.¹.

schio di sviluppare malattia coronaria (CAD) nei successivi 10 anni (utilizzando vari score come l'Adult Treatment Panel III). Il diabete mellito o la presenza di malattia vascolare periferica definiscono direttamente i pazienti ad alto rischio⁹. Questa definizione di alto rischio porta gli stessi autori ad indicare come "incerta" piuttosto che "inappropriata" la coronarografia nei pazienti asintomatici (Tabella 3)⁹.

Come dimostrato nel lavoro di Hannan et al.¹⁰, la percentuale dei pazienti con CAD giudicata ostruttiva varia sensibilmente in base al loro "Global Risk Score" (GRS), alla presenza o assenza di sintomatologia tipica e al risultato dei test non invasivi (Tabella 4). Solo il 22% dei pazienti asintomatici con un basso profilo di rischio dopo test provocativo presentava un quadro angiografico di CAD critica, mentre questa percentuale variava dall'8% dei pazienti con basso GRS al 45% dei pazienti con alto GRS¹⁰.

Maggiormente "permissive" appaiono le più recenti LG sulla rivascolarizzazione miocardica del 2014¹¹. Queste, pur utilizzando gli stessi score per la definizione di PTP delle LG sull'AS, pongono indicazioni leggermente diverse all'indagine coronarografica. Infatti, se per i pazienti sintomatici ad elevato rischio (PTP >85%) la coronarografia si conferma in classe IA, nei pazienti sintomatici con probabilità intermedia, l'esame angiografico ha una classe IIb (quindi: "potrebbe" essere effettuato), a differenza delle LG sull'AS che suggeriscono per questi pazienti indagini non invasive, senza nessun riferimento ad una possibile valutazione invasiva in prima istanza.

LA DIAGNOSI DI ANGINA È UNA DIAGNOSI "CLINICA"

Le LG europee sottolineano l'importanza in fase diagnostica di associare nuove tecnologie, tra cui Doppler tissutale e strain, che potrebbero fornire a tale riguardo informazioni aggiuntive sulla disfunzione diastolica. Anche la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo viene raccomandata sempre ai fini diagnostici, poiché è stata individuata come un marcatore di aterosclerosi in grado di influenzare la probabilità di cardiopatia ischemica, sebbene tale concetto non sia stato ancora provato in maniera riproducibile (classe di evidenza C nelle LG)¹².

Rispetto all'impiego in fase diagnostica di nuove tecnologie, tra cui Doppler tissutale e strain e la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo, invece riteniamo doveroso sottolineare che la diagnosi di cardiopatia ischemica 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.

Tabella 2. Probabilità pre-test secondo le linee guida americane 2012.

Età (anni)	Sesso	Angina tipica	Angina atipica	Dolore non anginoso	Asintomatici
≤39	Uomini	Intermedia	Intermedia	Bassa	Molto bassa
	Donne	Intermedia	Molto bassa	Molto bassa	Molto bassa
40-49	Uomini	Alta	Intermedia	Intermedia	Bassa
	Donne	Intermedia	Bassa	molto bassa	Molto bassa
50-59	Uomini	Alta	Intermedia	Intermedia	Bassa
	Donne	Intermedia	Intermedia	Bassa	Molto bassa
≥60	Uomini	Alta	Intermedia	Intermedia	Bassa
	Donne	Alta	Intermedia	Intermedia	Bassa

Modificata da Patel et al.⁹.

Tabella 3. Criteri di appropriatezza della coronarografia in base al Global Risk Score (GRS) e sintomatologia del paziente secondo il documento americano.

	GRS		
	Basso	Intermedio	Alto
Pazienti asintomatici <i>Valutazione globale del rischio di CAD</i>	Inappropriata	Inappropriata	Incerta
Pazienti sintomatici <i>Probabilità pre-test</i>	Inappropriata	Incerta	Appropriata

CAD, malattia coronarica.
Modificata da Patel et al.⁹.

LE RESTRIZIONI NELL'ESECUZIONE DELLA CORONAROGRAFIA SONO IN CONTRADDIZIONE CON IL RUOLO DELLA VALUTAZIONE DELL'ANATOMIA CORONARICA NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

Secondo le LG 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 AS o ischemia silente (raccomandazione di classe I)¹¹. È stato, peraltro, anche dimostrato recentemente da una sottoanalisi del trial COURAGE condotto su 621 pazienti, che il qua-

dro anatomico valutato all'angiografia e la frazione di eiezione e non l'estensione di ischemia inducibile sono predittori indipendenti di morte, infarto e sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST (Figure 1 e 2)¹³.

Tuttavia, le LG, pur sottolineando l'importanza dell'anatomia coronarica in sé come determinante prognostico in pazienti con AS o angina instabile, restringono l'indicazione ad eseguire lo studio coronarografico (che potrebbe fornire importanti informazioni sull'anatomia coronarica) solo in un gruppo selezionato di pazienti. Non risulta quindi chiaro come, nella stratificazione del rischio del paziente con AS, possa essere preso in considerazione il dato anatomico in una gestione in cui il ricorso all'esame coronarografico è scoraggiato in prima battuta. Se la tomografia computerizzata (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 clinico randomizzato PROMISE, che ha confrontato la TC coronarica con stress test funzionali nei soggetti con sospetta CAD. Peraltro il follow-up clinico a 2 anni è risultato sovrapponibile nei due bracci dello studio^{14,15}.

Inoltre ogni valutazione coronarografica oggi non deve più essere considerata meramente anatomica ma anche funzionale, grazie all'utilizzo della valutazione della riserva frazionale di flusso coronarico (FFR). La valutazione della FFR è una metodi-

Tabella 4. Percentuale dei pazienti con malattia coronarica ostruttiva (>70%) secondo la sintomatologia e i risultati degli stress test e del Global Risk Score (GRS).

Risultati stress test/ sintomatologia	Appropriatezza	GRS						
		Rischio basso		Rischio intermedio		Rischio alto		
		N. pazienti	% CAD	N. pazienti	% CAD	N. pazienti	% CAD	
Rischio basso	Inappropriata	Asintomatici	263	8.0	338	22.2	167	44.9
		Sintomatici	504	12.1	560	31.1	211	49.3
Rischio intermedio	Incerta	Asintomatici	210	14.8	316	31.7	176	55.7
		Sintomatici	360	23.9	554	41.7	263	64.3
Rischio alto	Appropriata	Asintomatici	43	23.3	75	54.7	63	73.0
		Sintomatici	81	50.6	160	61.9	88	77.3

CAD, malattia coronarica.
Modificata da Hannan et al.¹⁰.

CORONAROGRAFIA NEL PAZIENTE CON ANGINA STABILE

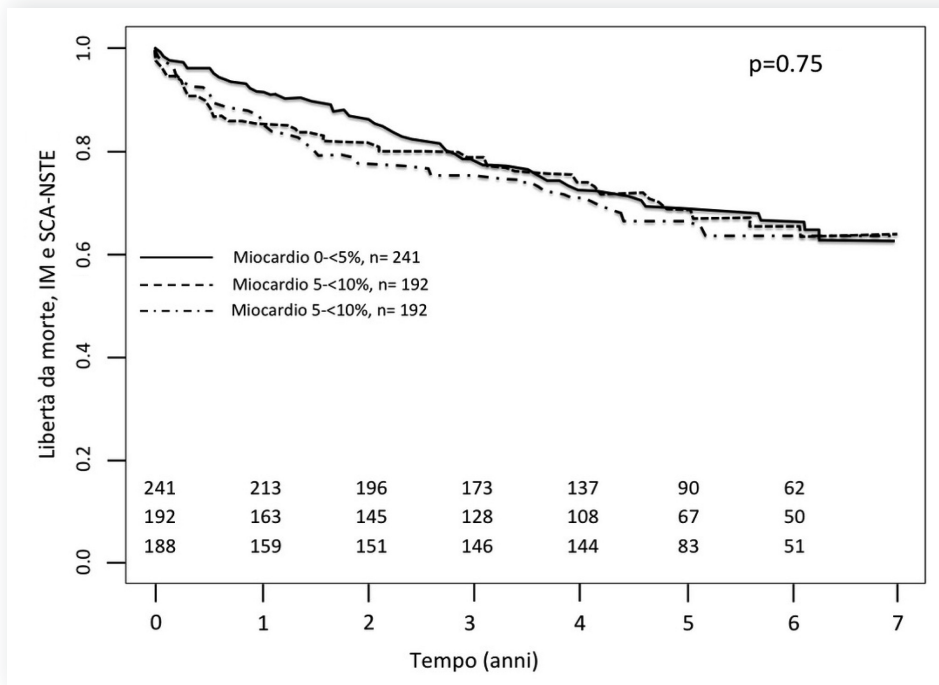


Figura 1. Libertà da morte, infarto miocardico (IM) o sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) secondo la percentuale di miocardio ischemico. Sottoanalisi dello studio COURAGE. I pazienti sono suddivisi in base alla percentuale di ischemia miocardica inducibile. Tra i vari sottogruppi non è stata evidenziata alcuna relazione significativa con morte, IM e SCA-NSTE ($p=0.75$). Modificata da Mancini et al.¹³.

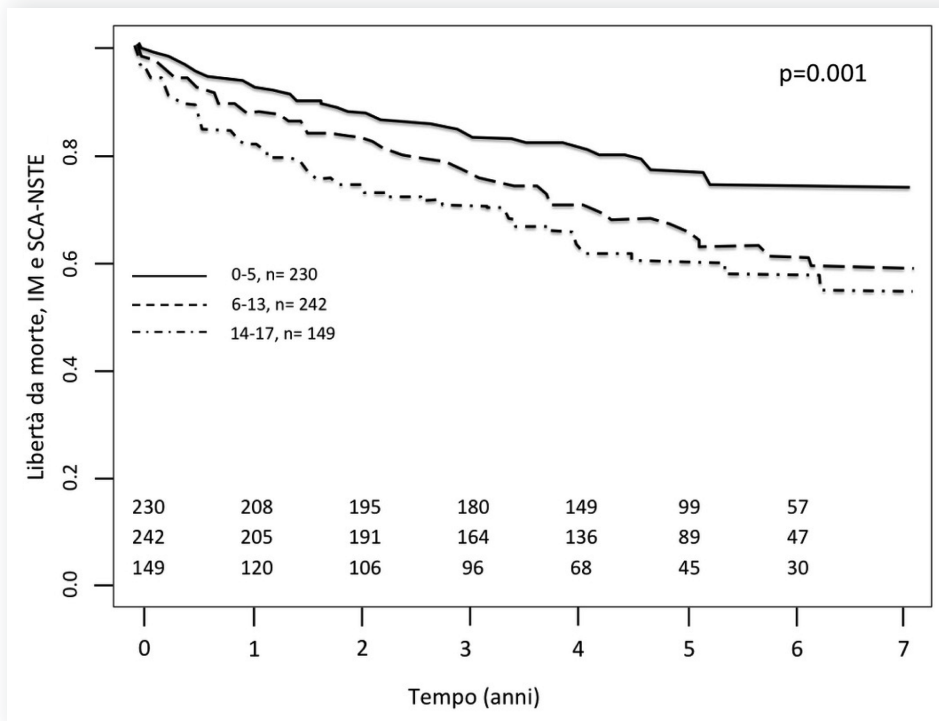


Figura 2. Libertà da morte, infarto miocardico (IM) o sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) secondo il burden dell'anatomia coronarica. Sottoanalisi dello studio COURAGE. Il burden dell'anatomia coronarica è stato determinato in base alla localizzazione delle stenosi coronariche. I gruppi di 0-5, 6-13, 14-17 corrispondono rispettivamente ai pazienti con malattia coronarica mono, bi e trivasale. Il burden dell'anatomia coronarica, valutato mediante coronarografia, era significativamente predittivo di morte, IM e SCA-NSTE ($p=0.001$). Modificata da Mancini et al.¹³.

ca invasiva che consente l'identificazione di stenosi coronariche emodinamicamente e funzionalmente significative sebbene angiograficamente intermedie. Le LG europee 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 rivascolarizzazioni. La validazione della metodica e i riferimenti bibliografici riportati dalle LG si riferiscono ai trial FAME 1 e 2^{16,17}. Nonostante le ampie criticità riscontrate nei suddetti trial, numerosi studi hanno 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 coronarografico¹⁸.

Una recente metanalisi di Johnson et al.¹⁹ 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, riducendo altresì in maniera significativa gli eventi avversi e la sintomatologia anginosa. Gli autori hanno quindi dimostrato una relazione continua tra valore di FFR e prognosi.

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 intra-stent, nella rivascolarizzazione chirurgica, nelle stenosi residue dei pazienti con sindrome coronarica acuta ed ancora nei pazienti multivasali²⁰⁻²⁴. 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^{25,26}. Una rivascolarizzazione FFR-guidata condiziona positivamente l'outcome clinico come evidenziato non solo dalla metanalisi di Johnson et al.¹⁹, ma anche dai risultati a 2 anni di follow-up dello studio FAME 2¹⁷. Tale beneficio è stato di recente confermato dai dati del follow-up a 15 anni dello studio DEFER (Pijls N.H., dati non pubblicati, presentati a EuroPCR, Parigi, 19-22 maggio 2015).

NELLA STIMA DELLE COMPLICANZE DELLA CORONAROGRAFIA VENGONO CITATI STUDI DI OLTRE 20 ANNI FA

Nel paragrafo dedicato alla coronarografia, le LG europee evidenziano i rischi ad essa associati. Vengono quindi riportati dati relativi alle complicanze vascolari legate al sito di accesso (per lo più sanguinamenti). L'ampia variabilità nella definizione delle complicanze vascolari e dei sanguinamenti adottata dai vari trial e registri risulta un elemento confondente nella stima reale di tali rischi.

Tuttavia, in letteratura, vi è un'ampia disponibilità di dati a tal riguardo, alcuni anche molto recenti. Le LG riportano come unico riferimento bibliografico relativo al rischio di complicanze vascolari legate all'accesso femorale un solo registro prospettico che ha arruolato pazienti dal 2002 al 2005. Lo stesso registro, peraltro, riportava un'incidenza di ogni tipo di complicanze vascolari dopo cateterismo diagnostico pari allo 0.7%, dato che raggiungeva il valore di 2.7% solo per procedure di angioplastica²⁷. Un più 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%²⁸.

Nel CathPCI Registry (2010-2011) l'incidenza di ogni tipo di sanguinamento a 48h dal cateterismo diagnostico (91.2% di procedure condotte per via femorale) era del 0.49%¹⁸.

Inoltre, non viene fatta alcuna menzione della "bleeding avoidance strategy", termine con cui si definiscono le multiple modalità atte a ridurre le complicanze vascolari e i sanguinamenti. Tra queste, i sistemi di chiusura hanno un ruolo fondamentale, ma nessun dato viene riportato dalle LG a tal proposito. 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 manuale²⁸. L'utilizzo degli stessi è risultato essere 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^{29,30}.

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. Le LG citano a tal riguardo una sola metanalisi, senza peraltro esplicitare alcun dato. La suddetta metanalisi ha dimostrato una riduzione dell'incidenza dei sanguinamenti maggiori del 73% nei pazienti sottoposti a cateterismo diagnostico o ad angioplastica per via radiale rispetto all'approccio femorale. È stato registrato anche un trend di riduzione dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico e ictus³¹.

Nonostante l'ampia variabilità nella definizione dei sanguinamenti, risultati sovrapponibili sono stati confermati da una recente metanalisi che ha valutato 76 studi per un totale di circa 750 000 pazienti sottoposti a sola coronarografia o anche a PCI. L'approccio radiale era associato ad una riduzione del 78% dei sanguinamenti maggiori e dell'80% delle trasfusioni, oltre che ad un beneficio in termini di mortalità³². Una riduzione dei sanguinamenti maggiori, che per le procedure in elezione sono per i due terzi legati al sito di accesso, può avere sia un effetto diretto sulla mortalità sia meccanismi indiretti legati alle trasfusioni e all'attivazione della cascata della coagulazione³³.

Infine, nella stima del rischio di endpoint composito di morte, infarto miocardico e ictus durante cateterismo cardiaco, le LG citano un lavoro del 1991. Il valore di 0.1-0.2% che viene riportato si riferisce peraltro al totale di procedure sia diagnostiche che interventistiche³⁴.

Le LG americane citano invece, al tal proposito, dati del registro CathPCI relativi all'85% dei laboratori negli Stati Uniti negli anni 2010-2011. È riportata l'incidenza complessiva di qualunque evento avverso (morte, infarto miocardico, sanguinamenti, infezioni, aritmie, reazioni allergiche al mezzo di contrasto, complicanze vascolari, nefropatia da mezzo di contrasto e necessità di rivascolarizzazione urgente) pari all'1.5%¹⁸. Le LG americane sottolineano, inoltre, l'incremento del rischio di complicanze in particolari categorie, sulla base di caratteristiche cliniche e comorbilità, suggerendo una stima del bilancio rischio-beneficio "individualizzato" sul singolo paziente.

LA DISTINZIONE TRA ANGINA STABILE E INSTABILE NON È SEMPRE CHIARAMENTE DEFINIBILE NEL MONDO REALE

Attualmente, è sempre più frequente visitare in ambulatorio pazienti (spesso giovani) con AS alla prima manifestazione clinica.

In questi casi il ritardo diagnostico (>1 mese) legato alla lista d'attesa per l'esecuzione della prestazione ambulatoriale, potrebbe in maniera del tutto fortuita portare ad una gestione completamente differente del paziente, cambiando la diagnosi da angina instabile ad AS. In questi casi di angina di (relativamente) recente insorgenza, una coronarografia potrebbe essere considerata come primo accertamento diagnostico. Come suddetto, però, le LG europee scoraggiano il ricorso alla coronarografia in prima battuta, se non in pazienti ritenuti ad elevata PTP, che, tuttavia, non tiene in considerazione altri fattori di rischio coronarico¹.

IL TRIAL COURAGE NON RIFLETTE IL MONDO REALE ED HA ARRUOLATO PAZIENTI AD ALBERO CORONARICO NOTO

Nello studio COURAGE, gli autori hanno dimostrato che la PCI non riduce il rischio di morte, infarto del miocardio o altri eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla terapia medica ottimizzata³⁵. Da segnalare, tuttavia, che la popolazione del trial non risulta essere 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 (criteri di esclusione: angina in classe IV, positività al test da sforzo a bassa soglia, scompenso cardiaco, frazione di eiezione <30%, precedente rivascolarizzazione <6 mesi, stenosi del ramo discendente anteriore prossimale >50%, precedente infarto miocardico). Inoltre, 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. La metà dei pazienti avevano sintomi minimi o non avevano sintomi anginosi, 1 paziente su 4 aveva una limitata area ischemica e la frazione di eiezione era conservata in entrambi i gruppi. Si trattava quindi di una popolazione globalmente a basso rischio. Peraltro, l'arruolamento è stato condotto in un'epoca in cui gli stent medicati erano usati meno frequentemente (solo il 2.6% dei pazienti nel gruppo PCI erano stati sottoposti ad impianto di stent medicato). In aggiunta, la definizione di infarto miocardico periprocedurale con dismissione enzimatica, pur non avendo impatto prognostico rilevante, potrebbe aver favorito l'incremento di eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo PCI, mentre lo switch da terapia medica a PCI avvenuto nel 33% dei pazienti, e che ha inciso in maniera significativa sulle spese di ospedalizzazione, non è stato considerato un evento avverso.

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 rispecchiavano la popolazione reale, il che rappresenta un bias nel confronto coi pazienti sottoposti a PCI, la cui popolazione reale è maggiormente aderente alla popolazione selezionata nel trial.

Il confronto tra PCI e terapia medica in pazienti con AS è stato oggetto di valutazione di una recente metanalisi di 12 trial randomizzati³⁶. Non si sono apprezzate differenze significative nella mortalità da tutte le cause, morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e necessità di nuova PCI tra i due gruppi. Pur tuttavia, la PCI è risultata associata a un maggior periodo libero da angina e, nei trial a follow-up più lungo, la PCI sembra determinare una minor incidenza di morte cardiaca e non cardiaca. Anche in questo caso, alcune limitazioni evidenti devono

essere sottolineate. Nella maggior parte dei trial è stata eseguita una PCI semplice senza impianto di stent, prova ne è che il primo paziente è stato arruolato nel 1987. Essendo datati i trial inclusi nella metanalisi, la maggior parte degli stent impiantati erano non medicati con evidenti limiti nella comparazione con la popolazione contemporanea. Il COURAGE³⁵ e il MASS II³⁷ hanno incluso un'alta percentuale di pazienti con CAD trivasale, in cui sarebbe dovuta essere considerata anche l'opzione chirurgica. Naturalmente, i trial non erano in cieco, l'analisi dei sintomi e della finestra libera da angina erano soggettivi e quindi esposti a bias di selezione. Da non omettere, peraltro, l'estrema eterogeneità statistica tra i vari trial e la non omogenea definizione di coronaropatia stabile, "leitmotiv" della metanalisi.

L'OBIETTIVO PRINCIPALE DELL'ANGIOPLASTICA CORONARICA NELL'ANGINA STABILE POTREBBE ESSERE (ANCHE SOLO) QUELLO DI ALLEVIARE LA SINTOMATOLOGIA ANGINOSA, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, PUR AVENDO UN EFFETTO NEUTRO SULLA SOPRAVVIVENZA

I sintomi anginosi e l'ischemia silente sono fattori prognostici importanti nella CAD stabile, soprattutto se si verificano a basso carico^{38,39}. 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 trattati già con terapia medica ottimale^{40,41}.

Nel trial RITA-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^{41,42}.

CONCLUSIONI

Sulla base di queste considerazioni, il Consiglio Direttivo SICGISE ritiene ragionevole che:

1. nei pazienti con angina tipica e plurimi fattori di rischio cardiovascolare o nei pazienti diabetici con sintomi confondenti ma particolarmente sospetti, si possa procedere in prima istanza ad esame coronarografico;
2. 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 della vita;
3. 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;
4. questa strategia dovrebbe essere attuata principalmente nei Centri ad alto volume e quelli in cui la quota di accesso radiale sia preponderante.

RIASSUNTO

Dati recenti mostrano un aumento della prevalenza di cardiopatia ischemica con l'aumentare dell'età, che raggiunge il picco di 12-

14% negli uomini dai 65 agli 84 anni. Il tasso di mortalità annuale ad essa correlata va dall'1.2% al 2.4%.

La diagnosi di angina stabile è prevalentemente basata sulla storia dei sintomi e quindi sulla valutazione clinica del paziente. Inoltre, considerando le frequenti forme transitorie da angina instabile ad angina stabile, la sua diagnosi può risultare non sempre agevole. Le attuali linee guida europee sulla gestione della cardiopatia ischemica hanno sottolineato l'importanza della probabilità pre-test nell'algoritmo diagnostico. Le tecniche di imaging hanno acquistato un ruolo sempre più importante rispetto al passato; tut-

tavia, pur evidenziando l'importanza delle nuove metodiche per la valutazione funzionale delle stenosi, le linee guida hanno conferito un ruolo marginale all'esame diagnostico coronarografico. Un altro aspetto controverso è il beneficio prognostico della rivascolarizzazione.

Lo scopo di questo documento di posizione è rivedere, in maniera critica, gli aspetti più importanti delle linee europee sul trattamento della cardiopatia ischemica.

Parole chiave. Angina stabile; Angiografia coronarica; Malattia coronarica.

BIBLIOGRAFIA

- 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;38:2949-3003.
- 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.
- 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.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al.; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
- Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reijnders S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328:680-4.
- Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:673-9.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al.; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
- 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 angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262-7.
- Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HR/S/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.
- Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, et al. Assessment of the new appropriate use criteria for diagnostic catheterization in the detection of coronary artery disease following noninvasive stress testing. *Int J Cardiol* 2014;170:371-5.
- 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;35:2541-61.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ntaliansi 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.
- Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al.; FAME Study Investigators. Functional

CORONAROGRAFIA NEL PAZIENTE CON ANGINA STABILE

- SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1211-8.
- 25.** Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-21.
- 26.** Melikian, 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.
- 27.** 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.
- 28.** 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.
- 29.** 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.
- 30.** 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.
- 31.** 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.
- 32.** Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J* 2012;163:632-48.
- 33.** Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, et al. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 2008;94:1019-25.
- 34.** Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
- 35.** 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.
- 36.** Pursnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus 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.
- 37.** 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 trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
- 38.** 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.
- 39.** 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.
- 40.** 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.
- 41.** Mukherjee D, Moliterno DJ. Effectiveness of PCI for non-acute coronary artery disease. *Lancet* 2009;373:870-2.
- 42.** RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350:461-8.