

LINEE GUIDA

# Linee guida ESC/EACTS 2018 sulla rivascolarizzazione miocardica

## Task Force sulla Rivascolarizzazione Miocardica della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS) redatte con il contributo straordinario della European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

### *Autori/Membri della Task Force*

Franz-Josef Neumann (Chairperson ESC) (Germania), Miguel Sousa-Uva<sup>1</sup> (Chairperson EACTS) (Portogallo), Anders Ahlsson<sup>1</sup> (Svezia), Fernando Alfonso (Spagna), Adrian P. Banning (UK), Umberto Benedetto<sup>1</sup> (UK), Robert A. Byrne (Germania), Jean-Philippe Collet (Francia), Volkmar Falk<sup>1</sup> (Germania), Stuart J. Head<sup>1</sup> (Olanda), Peter Jüni (Canada), Adnan Kastrati (Germania), Akos Koller (Ungheria), Steen D. Kristensen (Danimarca), Josef Niebauer (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecia), Petar M. Seferović (Serbia), Dirk Sibbing (Germania), Giulio G. Stefanini (Italia), Stephan Windecker (Svizzera), Rashmi Yadav<sup>1</sup> (UK), Michael O. Zembala<sup>1</sup> (Polonia)

### *Revisori del Documento*

William Wijns (Coordinatore ESC) (Irlanda), David Glineur<sup>1</sup> (Coordinatore EACTS) (Canada), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Felicita Andreotti (Italia), Emanuele Barbato (Italia), Andreas Baumbach (UK), James Brophy (Canada), Héctor Bueno (Spagna), Patrick A. Calvert (UK), Davide Capodanno (Italia), Piroze M. Davierwala<sup>1</sup> (Germania), Victoria Delgado (Olanda), Dariusz Dudek (Polonia), Nick Freemantle<sup>1</sup> (UK), Christian Funck-Brentano (Francia), Oliver Gaemperli (Svizzera), Stephan Gielen (Germania), Martine Gilard (Francia), Bulent Gorenek (Turchia), Joerg Haasenritter (Germania), Michael Haude (Germania), Borja Ibanez (Spagna), Bernard Lung (Francia), Anders Jeppsson<sup>1</sup> (Svezia), Demosthenes Katritsis (Grecia), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh<sup>1</sup> (Belgio), Adelino Leite-Moreira<sup>1</sup> (Portogallo), Lars H. Lund (Svezia), Francesco Maisano (Svizzera), Julinda Mehilli (Germania), Bernhard Metzler (Austria), Gilles Montalescot (Francia), Domenico Pagano<sup>1</sup> (UK), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Bogdan A. Popescu (Romania), Rafael Sádaba<sup>1</sup> (Spagna), Evgeny Shlyakhto (Russia), Sigmund Silber (Germania), Iain A. Simpson (UK), David Sparv (Svezia), Giuseppe Tavilla<sup>1</sup> (Olanda), Holger Thiele (Germania), Petr Tousek (Repubblica Ceca), Eric Van Belle (Francia), Pascal Vranckx (Belgio), Adam Witkowski (Polonia), Jose Luis Zamorano (Spagna), Marco Roffi (Supervisore CPG ESC) (Svizzera)

<sup>1</sup>Rappresentanti dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (EACTS)

G Ital Cardiol 2019;20(7-8 Suppl 1):1S-61S

**Parole chiave.** Angina stabile; Angioplastica coronarica; Bypass aortocoronarico; Heart Team; Infarto miocardico; Infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; Ischemia miocardica; Linee guida; Malattia coronarica; Malattia coronarica stabile; Raccomandazione; Rivascolarizzazione; Rivascolarizzazione miocardica; Sindrome coronarica acuta; Stent; Stent medicato; Stent metallico; Stratificazione del rischio; SYNTAX score; Terapia antitrombotica; Terapia medica.

© 2018 ESC/EACTS

Tradotto da Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40:87-165.

I revisori del Comitato per le Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC, del Comitato per le Linee Guida Cliniche dell'EACTS e delle Società di Cardiologia nazionali sono elencati in Appendice.

Organismi dell'ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

**Associazioni:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

**Comitati:** Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Stroke, Council on Valvular Heart Disease.

**Gruppi di Lavoro:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis.

**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIocardICA**

<b>1. Prefazione</b>	45	<b>9. La rivascularizzazione nei pazienti diabetici</b>	285
<b>2. Introduzione</b>	55	9.1 Evidenze sulla rivascularizzazione miocardica	285
2.1 Le novità delle linee guida 2018	65	9.2 Tipo di rivascularizzazione miocardica	285
<b>3. Strumenti diagnostici per guidare la rivascularizzazione miocardica</b>	75	9.2.1 Trial clinici randomizzati	285
3.1 Strumenti diagnostici non invasivi	75	9.2.2 Metanalisi di confronto tra bypass aortocoronarico e angioplastica coronarica in pazienti diabetici	295
3.1.1 Valutazione dell'ischemia miocardica	75	9.3 Rivascularizzazione mediante angioplastica coronarica	295
3.1.2 Valutazione della vitalità miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco e malattia coronarica	75	9.4 Terapia farmacologica antitrombotica	295
3.2 Strumenti diagnostici invasivi	75	9.5 Metformina	295
3.2.1 Riserva frazionale di flusso derivata dalla pressione	75	9.6 Le lacune nelle evidenze	295
3.2.1.1 Utilizzo della riserva frazionale di flusso nei pazienti con stenosi coronarica di grado intermedio, compresa la stenosi del tronco comune	75	<b>10. La rivascularizzazione nei pazienti con insufficienza renale cronica</b>	295
3.2.1.2 Utilizzo della riserva frazionale di flusso per identificare le lesioni che necessitano di rivascularizzazione nei pazienti con malattia coronarica multivasale candidati ad angioplastica coronarica	85	10.1 Evidenze su cui si basano le indicazioni alla rivascularizzazione e le raccomandazioni	295
3.2.1.3 Trattamento guidato dalla riserva frazionale di flusso vs terapia medica nei pazienti con malattia coronarica	85	10.2 Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto	305
3.2.2 Altri indici derivati dalla pressione	85	10.3 Le lacune nelle evidenze	305
3.2.3 Utilizzo della riserva frazionale di flusso e degli indici derivati dalla pressione nei pazienti con stenosi aortica severa	95	<b>11. La rivascularizzazione nei pazienti candidati a procedura valvolare</b>	305
3.2.4 Utilizzo dell'ecografia intravascolare per la valutazione diagnostica delle stenosi	95	11.1 Indicazione primaria alla procedura valvolare	305
3.3 Le lacune nelle evidenze	105	11.2 Indicazione primaria alla rivascularizzazione miocardica	305
<b>4. Processo decisionale e informazione del paziente</b>	105	11.2.1 Patologia della valvola aortica	305
4.1 Informazione del paziente e consenso informato	105	11.2.2 Patologia della valvola mitrale	315
4.2 Processo decisionale multidisciplinare (Heart Team)	105	11.3 Le lacune nelle evidenze	315
4.3 Timing della rivascularizzazione	115	<b>12. Arteriopatie periferiche associate</b>	315
<b>5. Rivascularizzazione per malattia coronarica stabile</b>	125	12.1 Prevenzione dell'ictus associato a malattia carotidea e rivascularizzazione miocardica	315
5.1 Razionale della rivascularizzazione	125	12.2 Malattia coronarica e coesistente arteriopatia periferica	325
5.2 Fondamento dell'evidenza per la rivascularizzazione	125	<b>13. Reintervento di rivascularizzazione</b>	335
5.2.1 Rivascularizzazione mediante angioplastica coronarica	125	13.1 Malattia precoce del graft	335
5.2.2 Rivascularizzazione mediante bypass aortocoronarico	135	13.2 Insuccesso in acuto dell'angioplastica coronarica	335
5.3 Angioplastica coronarica vs bypass aortocoronarico	135	13.3 Progressione della malattia e fallimento tardivo del graft	335
5.3.1 Criteri per il processo decisionale	135	13.3.1 Reintervento di bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica	335
5.3.1.1 Mortalità operatoria stimata	135	13.3.2 Angioplastica coronarica per lesioni del graft di vena safena	335
5.3.1.2 Complessità anatomica della coronaropatia	145	13.4 Reintervento di angioplastica coronarica	345
5.3.1.3 Completezza della rivascularizzazione	155	13.4.1 Restenosi	345
5.3.2 Malattia isolata del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra	185	13.4.2 Progressione della malattia	355
5.3.3 Malattia del tronco comune	185	13.4.3 Trombosi dello stent	365
5.3.4 Malattia coronarica multivasale	185	<b>14. Aritmie</b>	365
5.4 Le lacune nelle evidenze	195	14.1 Aritmie ventricolari	365
<b>6. La rivascularizzazione nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST</b>	195	14.1.1 La rivascularizzazione per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione ventricolare sinistra	365
6.1 Strategia invasiva precoce vs conservativa	195	14.1.2 La rivascularizzazione per il trattamento della "tempesta" aritmica	365
6.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento	205	14.1.3 La rivascularizzazione dopo arresto cardiaco extraospedaliero	365
6.3 Modalità di rivascularizzazione	205	14.2 Aritmie atriali	365
6.3.1 Angioplastica coronarica	205	14.2.1 Angioplastica coronarica complicata da fibrillazione atriale	365
6.3.1.1 Aspetti tecnici	205	14.2.2 Bypass aortocoronarico complicato da fibrillazione atriale	365
6.3.1.2 Strategie di rivascularizzazione e outcome	205	14.2.3 Fibrillazione atriale postoperatoria e rischio di ictus	375
6.3.2 Bypass aortocoronarico	205	14.3 Le lacune nelle evidenze	375
6.3.3 Angioplastica coronarica vs bypass aortocoronarico	205	<b>15. Aspetti procedurali del bypass aortocoronarico</b>	375
6.4 Le lacune nelle evidenze	215	15.1 Tecniche chirurgiche	375
<b>7. La rivascularizzazione nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST</b>	215	15.1.1 Completezza della rivascularizzazione	375
7.1 Ritardi di tempo	215	15.1.2 Selezione del condotto	385
7.2 Scelta della strategia ripercussiva	225	15.1.3 Prelievo dell'arteria mammaria	385
7.3 Angioplastica coronarica primaria	235	15.1.4 Prelievo dell'arteria radiale	385
7.4 Angioplastica coronarica dopo trombolisi e in pazienti con diagnosi tardiva	245	15.1.5 Prelievo della vena safena	385
7.5 Le lacune nelle evidenze	245	15.1.6 Clampaggio aortico	395
<b>8. Rivascularizzazione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco</b>	255	15.1.7 Controllo intraoperatorio della qualità	395
8.1 Scompenso cardiaco cronico	255	15.1.8 Chirurgia "on-pump" e "off-pump"	395
8.1.1 Raccomandazioni per la rivascularizzazione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco cronico	255	15.1.9 Procedure ibride e mini-invasive	395
8.1.2 Ricostruzione ventricolare sinistra e resezione dell'aneurisma	255	15.2 Come riportare i dati sull'outcome perioperatorio	395
8.2 Scompenso cardiaco acuto e shock cardiogeno	265	15.3 Le lacune nelle evidenze	395
8.2.1 Rivascularizzazione	265	<b>16. Aspetti procedurali dell'intervento coronarico percutaneo</b>	415
8.2.2 Supporto meccanico al circolo	265	16.1 Dispositivi per l'intervento coronarico percutaneo	415
8.2.2.1 Contropulsazione aortica	265	16.1.1 Angioplastica con pallone	415
8.2.2.2 Ossigenazione a membrana extracorporea	265	16.1.2 Scelta dello stent coronarico	415
8.2.2.3 Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra ad inserzione percutanea	265	16.1.3 Scaffold biorassorbibili	425
8.2.2.4 Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra impiantati chirurgicamente	275	16.1.4 Palloni medicati	425
8.3 Le lacune nelle evidenze	275	16.1.5 Dispositivi per la preparazione delle lesioni	425
		16.2 Modalità di imaging invasivo per guidare l'intervento	425
		16.2.1 Ecografia intravascolare	425
		16.2.2 Tomografia a coerenza ottica	425
		16.3 Particolari tipi di lesioni	435
		16.3.1 Stenosi di biforcazione	435
		16.3.2 Occlusioni totali croniche	435
		16.3.3 Lesioni ostiali	445
		16.4 Accesso arterioso	445
		<b>17. Terapia antitrombotica</b>	455



**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIocardICA**

ISCHEMIA	International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches	STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
IVUS	ecografia intravascolare	STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
iwFR	instantaneous wave-free ratio	STICHES	STICH Extended Study
LAA	auricola sinistra	SVG	graft di vena safena
LAD	arteria discendente anteriore	SVR	ricostruzione chirurgica del ventricolo
LEAD	arteriopatia degli arti inferiori	SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
LGE	captazione tardiva di gadolinio	TAO	terapia anticoagulante orale
LVAD	dispositivo di assistenza ventricolare sinistra	TAVI	impianto transcateretere di valvola aortica
MACE	eventi cardiaci avversi maggiori	TC	tomografia computerizzata
MACCE	eventi cerebrocardiovascolari avversi maggiori	TIA	attacco ischemico transitorio
MADIT II	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II	TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
MATRIX	Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial access Site and Systemic Implementation of AngioX	TROPICAL-ACS	Testing responsiveness to platelet inhibition on chronic antiplatelet treatment for acute coronary syndromes
MCS	assistenza meccanica al circolo	TVR	rivascolarizzazione del vaso target
MINOCA	infarto miocardico in assenza di ostruzione coronarica	TWILIGHT	Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention
MLA	area luminale minima	VACARDS	Veterans Affairs Coronary Artery Revascularization in Diabetes Study
NOBLE	Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study	VA-ECMO	ossigenazione extracorporea a membrana venoarteriosa
NNT	numero necessario di pazienti da trattare	VALIDATE-SWEDEHEART	Bivalirudin versus Heparin in ST-Segment and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy on the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies
NOAC	anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti	VS	ventricolare sinistro/a
OASIS-5	Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions 5		
OCT	tomografia a coerenza ottica		
OR	odds ratio		
ORBITA	Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina		
PARR-2	PET and Recovery following Revascularization		
PCI	angioplastica coronarica		
Pd/Pa	rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica		
PET	tomografia ad emissione di positroni		
PIONEER	Prevention of bleeding in patients with AF undergoing PCI)		
PLATFORM	Prospective Longitudinal Trial of FFRct: Outcome and Resource Impacts		
PLATO	Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes		
plVAD	sistema di assistenza ventricolare sinistra ad inserzione percutanea		
PRAGUE-18	Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction		
PRAMI	Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction		
PRECOMBAT	Premier of Randomised Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease		
RCT	studio randomizzato controllato		
RE-DUAL	Randomised Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention		
REPLACE-2	Randomised Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2		
RIVAL	Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes		
RMC	risonanza magnetica cardiaca		
ROMA	Randomization of Single vs Multiple Arterial Grafts		
RR	rischio relativo		
RS	ritmo sinusale		
SASSICAIA	Comparison of Loading Strategies With Antiplatelet Drugs in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention		
SC	scompenso cardiaco		
SCA	sindrome coronarica acuta		
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST		
SCAD	malattia coronarica stabile		
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial		
SHOCK	Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock)		
SMART-DATE	Smart Angioplasty Research Team-safety of 6-month duration of Dual Antiplatelet Therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome		
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo		
STEEPLE	Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomised Evaluation		

**1. PREFAZIONE**

Le linee guida pratiche hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida pratiche non sono da intendersi sostitutive dei manuali ma bensì integrative, e trattano degli argomenti inclusi nel Core Curriculum della Società Europea di Cardiologia (ESC). Come tali, hanno lo scopo di aiutare il medico nella sua attività quotidiana, anche se il giudizio finale dovrà essere individualizzato congiuntamente dal medico curante e dal paziente.

Negli ultimi anni l'ESC e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida pratiche. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC o congiunte sono disponibili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Queste linee guida esprimono la posizione ufficiale dell'ESC e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardioracica (EACTS) in riferimento a questo specifico argomento e saranno soggette ad aggiornamenti periodici.

I componenti di questa Task Force sono stati selezionati congiuntamente dall'ESC e dall'EACTS in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno eseguito una revisione completa delle evidenze pubblicate relativamente alla diagnosi, alla gestione (incluso il trattamento) e/o alla prevenzione di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida Pratiche

(CPG) e dell'EACTS. È stata effettuata una valutazione critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, nonché del rapporto rischio-beneficio. Laddove i dati erano disponibili, sono state incluse anche le stime degli outcome attesi. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni inerenti specifiche opzioni terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state raccolte in formato elettronico e sono disponibili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) e dell'EACTS (<http://www.eacts.org>). Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC/EACTS e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC/EACTS, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC e l'EACTS hanno supervisionato e coordinato la preparazione di queste nuove linee guida, come pure sono responsabili del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC/EACTS sono state sottoposte ad un'approfondita revisione da parte di esperti esterni e, in seguito alle opportune modifiche, il documento è stato approvato da tutti gli esperti coinvolti nella Task Force. Previa approvazione da parte del CPG dell'ESC e dell'EACTS, la versione definitiva è stata pubblicata congiuntamente sulle riviste delle rispettive Società, *European Heart Journal* e *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

Il compito di redigere le linee guida pratiche, oltre a tenere conto delle recenti acquisizioni fornite dalla ricerca scientifica, prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, opuscoli con i messaggi essenziali, schede riassuntive e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sui siti web dell'ESC e dell'EACTS. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, tradurre e diffondere tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di attuazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro disseminazione nella pratica clinica può ottenersi solo se sono organizzati studi e registri

volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida.

Le linee guida non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, chi se ne prende cura. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

## 2. INTRODUZIONE

Per la terza volta l'ESC e l'EACTS hanno riunito insieme cardiologi e cardiocirurghi in una Task Force congiunta per analizzare le evidenze disponibili, sempre più numerose, allo scopo di produrre delle linee guida pratiche equilibrate e incentrate sul paziente in tema di rivascolarizzazione miocardica. Una sintesi delle principali modifiche rispetto all'edizione precedente è riportata nelle Figure 1 e 2.

Tenuto conto delle molteplici sovrapposizioni dell'attuale documento con altre linee guida (in particolare quelle sulla malattia coronarica stabile, infarto miocardico con o senza sopraslivellamento del tratto ST, scompenso cardiaco, patologie valvolari e duplice terapia antiaggregante piastrinica) in assenza di nuove evidenze sono state mantenute le raccomandazioni espresse nelle precedenti linee guida, rimandando il lettore alle relative sezioni di questi documenti per maggiori dettagli. È stata invece prevista una trattazione più approfondita degli argomenti che attengono specificatamente alla rivascolarizzazione miocardica e che non sono stati presi in esame nelle altre linee guida. Al fine di rendere tale documento conciso e di facile consultazione da parte del lettore, la descrizione dettagliata dei risultati di alcuni studi è stata inserita nel materiale supplementare disponibile online.

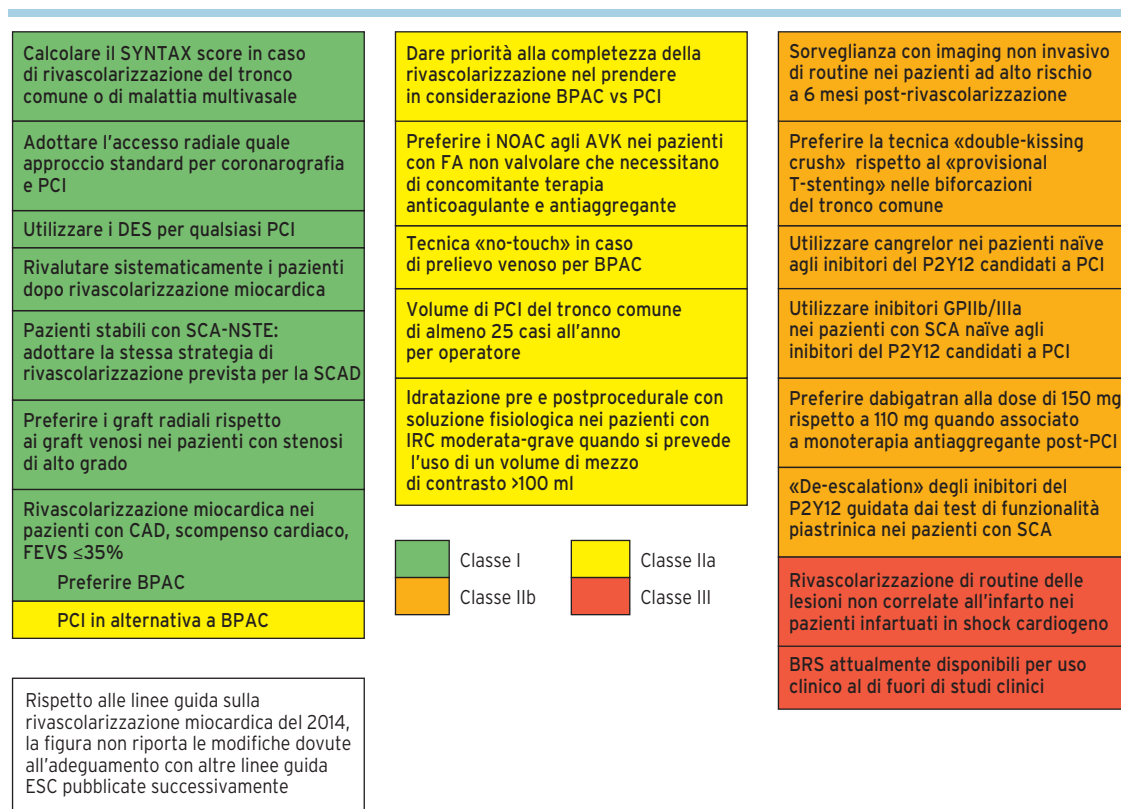
**Tabella 2.** Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

**Tabella 1.** Classi delle raccomandazioni.

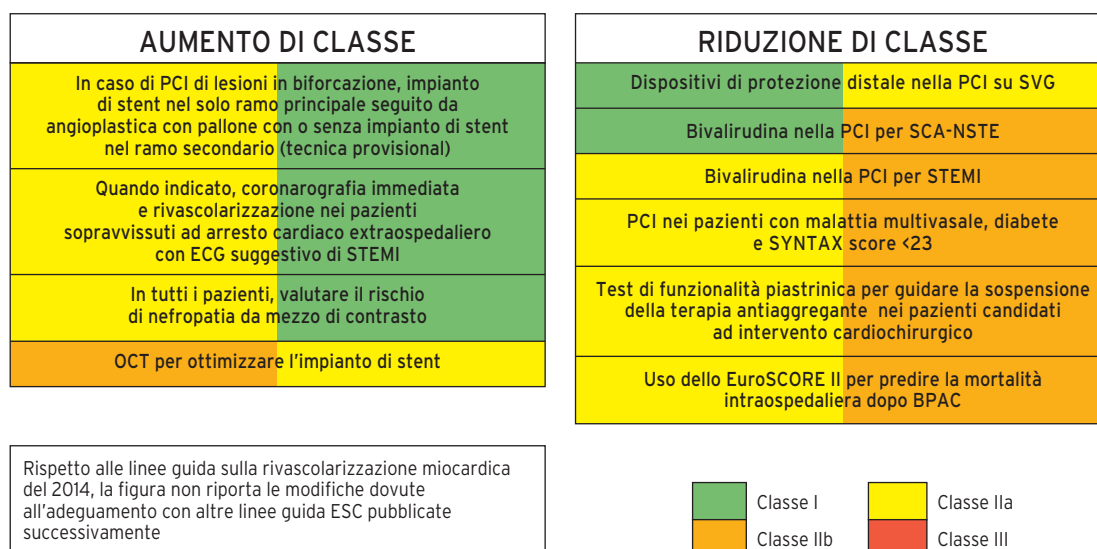
Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	<i>Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia</i>	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	<i>L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione</i>	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

## 2.1 Le novità delle linee guida 2018



**Figura 1.** Nuove raccomandazioni.

AVK, antagonisti della vitamina K; BPAC, bypass aortocoronarico; BRS, scaffold biorassorbibile; CAD, malattia coronarica; DES, stent medicato; ESC, Società Europea di Cardiologia; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GP, glicoproteina; IRC, insufficienza renale cronica; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; PCI, angioplastica coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta; SCAD, malattia coronarica stabile; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST.



**Figura 2.** Variazioni delle classi di raccomandazione.

BPAC, bypass aortocoronarico; ECG, elettrocardiogramma; OCT, tomografia a coerenza ottica; PCI, angioplastica coronarica; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; SVG, graft di vena safena.

### 3. STRUMENTI DIAGNOSTICI PER GUIDARE LA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

L'impiego delle metodiche diagnostiche di imaging e dei test funzionali volti ad identificare i pazienti con malattia coronarica (CAD) è riportato in dettaglio nelle linee guida pratiche sulla malattia coronarica stabile (SCAD)<sup>1</sup>. In presenza di CAD ostruttiva è cruciale un ulteriore approfondimento diagnostico al fine di individuare quei pazienti e quelle particolari lesioni che possono trarre beneficio dall'intervento di rivascularizzazione miocardica in aggiunta alla terapia medica ottimale.

#### 3.1 Strumenti diagnostici non invasivi

##### 3.1.1 Valutazione dell'ischemia miocardica

L'utilizzo dei test diagnostici non invasivi ai fini della rivascularizzazione miocardica nei pazienti con CAD è mirato alla valutazione dell'ischemia e della vitalità miocardica nei soggetti con alterazioni della cinesi parietale regionale o con ridotta frazione di eiezione (FE).

I test funzionali per la valutazione dell'ischemia rivestono un ruolo fondamentale nei pazienti con CAD stabile, nei quali l'approccio preferenziale è costituito dalla documentazione di ischemia prima di una procedura invasiva elettiva. Tuttavia questi test funzionali possono rivelarsi utili anche nella valutazione di alcuni pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA). In considerazione della scarsa sensibilità dell'elettrocardiogramma (ECG) da sforzo nella valutazione dei pazienti con sintomatologia anginoso, si raccomanda l'impiego dei test di imaging non invasivi quale strategia di prima scelta<sup>1</sup>. La presenza di un'estesa area ischemica all'imaging funzionale si associa ad una prognosi sfavorevole e identifica quei pazienti che devono essere candidati a rivascularizzazione (v. sezione 5).

Nei pazienti sottoposti a tomografia computerizzata (TC) coronarica, sia la stima della riserva frazionale di flusso (FFR) derivata dalla TC (FFR-CT) che la TC perfusione costituiscono due possibili approcci per la valutazione delle lesioni ischemiche. Anche se per entrambi gli approcci le evidenze oggi disponibili sono limitate, più numerosi sono i dati relativi all'impiego della FFR-TC che in alcuni trial ha mostrato un'elevata correlazione con la determinazione invasiva della FFR<sup>2,3</sup>. Lo studio non randomizzato PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRct: Outcome and Resource Impacts) ha dimostrato che nei pazienti avviati ad angiografia invasiva per dolore toracico (prevalentemente angina atipica) con probabilità pre-test intermedia di CAD, la valutazione mediante TC e FFR-TC si è tradotta in un minor numero di pazienti con reperti di normalità alla successiva coronarografia rispetto al trattamento standard<sup>4</sup>. Allo stato attuale, i dati sulla FFR-CT derivati da trial clinici non sono ancora sufficienti da poterne raccomandare l'utilizzo nella pratica clinica.

##### 3.1.2 Valutazione della vitalità miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco e malattia coronarica

Nei pazienti con alterazioni della cinesi parietale regionale o disfunzione ventricolare, la presenza di miocardio ibernato o stordito può indurre l'insorgenza di scompenso cardiaco (SC), potenzialmente reversibile mediante l'intervento di rivascularizzazione. La valutazione della vitalità miocardica, che consentirebbe di identificare quei pazienti che possono verosimilmente trarre beneficio dalla rivascularizzazione, può essere effettuata utilizzando diverse metodiche di imaging. L'ecocontrastografia, la TC ad emissione di fotone singolo (SPECT) e lo studio

della captazione tardiva di gadolinio (LGE) alla risonanza magnetica cardiaca (RMC) sono tutte metodiche che permettono di valutare l'integrità della membrana cellulare. La tomografia ad emissione di positroni (PET) consente di esplorare il metabolismo cellulare; mentre i test con dobutamina sono utili per valutare la riserva contrattile<sup>1,5</sup>. In caso di CAD lieve-moderata, la valutazione dell'ischemia oltre che della vitalità miocardica ha un valore additivo, mentre in caso di CAD estesa può essere sufficiente anche la sola valutazione della vitalità miocardica<sup>6</sup>. I pazienti con SC avanzato e miocardio vitale, prima di poter essere presi in considerazione per l'impianto di sistemi di assistenza meccanica al circolo (MCS) o per il trapianto cardiaco, devono essere sottoposti a rivascularizzazione mediante bypass aortocoronarico (BPAC) o angioplastica coronarica (PCI)<sup>7,8</sup>.

Nello studio PARR-2 (PET and Recovery following Revascularization), pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (VS) severa indirizzati a rivascularizzazione o work-up diagnostico per SC o pre-trapianto sono stati randomizzati a PET con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) o a "standard care"<sup>6</sup>. Nel gruppo sottoposto a FDG-PET non è stato osservato un miglioramento dell'outcome primario, costituito da morte cardiaca, infarto miocardico (IM) o riospedalizzazione per cause cardiache ad 1 anno (rischio relativo [RR] 0.82, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.59-1.14, p=0.16), anche se il tasso di compliance al trattamento raccomandato sulla base della FDG-PET è stato variabile.

In un sottostudio del trial STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), fra i 601 pazienti sottoposti a valutazione della vitalità, 487 (81%) hanno mostrato miocardio vitale e 114 (19%) miocardio non vitale<sup>9</sup>. All'analisi univariata è stata evidenziata un'associazione significativa tra vitalità miocardica ed outcome, non confermata all'analisi multivariata. La mancanza di correlazione tra vitalità miocardica e beneficio della rivascularizzazione sta ad indicare che, ai fini della scelta del trattamento ottimale, non ci si debba limitare esclusivamente a tale strategia.

#### 3.2 Strumenti diagnostici invasivi

##### 3.2.1 Riserva frazionale di flusso derivata dalla pressione

###### 3.2.1.1 Utilizzo della riserva frazionale di flusso nei pazienti con stenosi coronarica di grado intermedio, compresa la stenosi del tronco comune

Attualmente la FFR derivata dalla misurazione della pressione coronarica è la procedura standard per la valutazione della

##### Raccomandazioni per l'imaging non invasivo nei pazienti con malattia coronarica e scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nell'iter decisionale se eseguire o meno la rivascularizzazione coronarica, l'imaging da stress non invasivo (RMC, ecocardiografia da stress, SPECT o PET) può essere preso in considerazione per valutare l'ischemia e la vitalità miocardica nei pazienti con SC e CAD (ritenuti idonei all'intervento) <sup>9-11</sup> .	IIb	B

CAD, malattia coronarica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; PET, tomografia ad emissione di positroni; SC, scompenso cardiaco; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

severità funzionale delle lesioni sia nei pazienti con stenosi di grado intermedio (tipicamente stenosi ~40-90%) senza evidenza di ischemia ai test non invasivi sia in quelli con malattia multivasale.

Numerosi studi hanno dimostrato che, a fronte di una FFR  $>0.75$ , la PCI può essere differita in modo sicuro<sup>12-15</sup>. Nello studio DEFER, che ha arruolato 325 pazienti candidati a PCI di una stenosi di grado intermedio<sup>15</sup>, i pazienti che presentavano una FFR  $\geq 0.75$  (n=91) sono stati randomizzati a procedura differita (n=91) o all'esecuzione immediata della PCI (n=90). L'incidenza dell'endpoint composito costituito da morte cardiaca e IM acuto è stata, rispettivamente, del 3.3% e 7.9% (p=0.21).

Nella maggior parte degli studi odierni, tuttavia, viene utilizzato un valore cut-off di FFR pari a 0.80, mentre i risultati di un recente studio osservazionale di ampie dimensioni depongono a favore di un valore cut-off  $>0.80$  piuttosto che di 0.75<sup>16</sup>. Invero, nei due studi più ampi condotti in questo contesto, DEFINE-FLAIR (Define Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularization) e iFR-SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies)<sup>18</sup>, è stato utilizzato un cut-off di 0.80 per la selezione delle lesioni mediante FFR, con un'incidenza di eventi favorevole ad 1 anno. Pertanto, 0.80 è il valore soglia di FFR comunemente accettato per identificare le lesioni emodinamicamente significative.

La rilevanza emodinamica, definita da una FFR  $\leq 0.80$ , ha una scarsa correlazione con la stima visiva del diametro della stenosi. Nello studio FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation), solamente il 35% delle stenosi del 50-70% sono risultate emodinamicamente significative e, fra quelle del 71-90%, il 20% erano emodinamicamente non significative. Soltanto una stima del diametro della stenosi  $>90\%$  è risultata predire con elevata accuratezza la rilevanza emodinamica (con una corretta classificazione nel 96% dei casi). Diversi studi hanno dimostrato che una strategia di valutazione basata sulla FFR durante l'esecuzione dell'angiografia comporta una rivisitazione della modalità di rivascolarizzazione (PCI, BPAC o terapia medica) in una percentuale elevata di pazienti con lesioni di grado intermedio (con riclassificazione di oltre il 40% dei pazienti)<sup>19-22</sup>. Inoltre, metanalisi condotte su dati individuali o raggruppati dei pazienti inclusi in questi studi hanno documentato che il risultato ultimo della "riclassificazione basata sulla FFR" al momento dell'angiografia diagnostica è complessivamente neutro in termini di numero di pazienti con indicazione alla rivascolarizzazione<sup>23</sup>.

La presenza di malattia del tronco comune non è infrequente e la valutazione angiografica può rivelarsi problematica. La valutazione mediante FFR derivata dalla pressione è maggiormente difficoltosa rispetto ai casi di stenosi coronariche in sedi diverse dal tronco comune in ragione della necessità di retrarre il catetere guida e dell'impossibilità di somministrare adenosina per via intracoronarica. Esistono alcuni dati derivati da studi osservazionali a sostegno dell'utilizzo della FFR per decidere se eseguire o differire la rivascolarizzazione<sup>25</sup>. Nel più ampio di questi studi, che ha incluso 230 pazienti con stenosi del tronco comune di grado intermedio, solamente il 23% ha mostrato una FFR  $<0.80$ ; nei pazienti con FFR  $\geq 0.80$  il trattamento è stato differito, mentre quelli con FFR  $<0.80$  sono stati sottoposti ad intervento di BPAC<sup>26</sup>. Per quanto l'outcome clinico a 5 anni sia risultato analogo

nei due gruppi, è importante tenere conto del potenziale impatto che può derivare dal mancato trattamento di una qualsiasi malattia dell'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) o dell'arteria circonflessa sinistra a valle della lesione del tronco comune, potendosi associare ad un aumentato rischio di falsi negativi alla misurazione della FFR<sup>27</sup>.

L'utilità della FFR nel valutare le stenosi di grado intermedio e nel guidare la scelta delle lesioni che necessitano di rivascolarizzazione in corso di BPAC è stata documentata da uno studio osservazionale, che ha incluso 627 pazienti con stenosi di grado intermedio, dei quali 429 sono stati sottoposti a BPAC senza determinazione della FFR e 198 a BPAC previa misurazione della FFR.<sup>28</sup> In quest'ultimo gruppo, si è assistito ad una riclassificazione dei pazienti con malattia trivale dal 94% all'86%. L'outcome a 3 anni è risultato simile nei due gruppi (hazard ratio [HR] per morte/IM/rivascolarizzazione del vaso target [TVR] 1.03, IC 95% 0.67-1.69), anche se l'intervento di BPAC previa misurazione della FFR è risultato associato ad un minor numero di anastomosi del graft e ad una minore incidenza di chirurgia "on-pump" rispetto all'intervento di BPAC guidato dall'angiografia.

### **3.2.1.2 Utilizzo della riserva frazionale di flusso per identificare le lesioni che necessitano di rivascolarizzazione nei pazienti con malattia coronarica multivasale candidati ad angioplastica coronarica**

La FFR può rivelarsi utile anche per selezionare le lesioni da trattare nei pazienti con CAD multivasale. Nello studio FAME, i pazienti con malattia multivasale randomizzati a PCI guidata dalla FFR (con cut-off  $\leq 0.80$  per porre indicazione alla PCI), hanno mostrato un miglior outcome a 12 mesi in termini di morte, IM non fatale e nuova rivascolarizzazione, rispetto ai pazienti sottoposti a PCI guidata dalla sola angiografia, comportando anche un risparmio di risorse<sup>29</sup>. Inoltre, l'incidenza dell'endpoint composito di morte o IM a 2 anni è risultata significativamente inferiore con la strategia FFR-guidata<sup>30</sup>. Tali risultati sono stati sostanzialmente confermati al follow-up a 5 anni, anche se la differenza tra i due gruppi relativamente all'endpoint primario non ha raggiunto la significatività statistica<sup>31</sup>. Ciò sta ad indicare che, in questi pazienti, la PCI guidata dalla misurazione della FFR deve essere ritenuta la strategia di trattamento preferenziale.

### **3.2.1.3 Trattamento guidato dalla riserva frazionale di flusso vs terapia medica nei pazienti con malattia coronarica**

Nei pazienti con SCAD ed almeno una lesione stenotica con FFR  $\leq 0.80$  arruolati nello studio FAME 2, la PCI con impianto di stent medicato (DES) è risultata associata ad una minore incidenza dell'endpoint primario, costituito da morte, IM non fatale o rivascolarizzazione urgente a 2 anni, rispetto alla sola terapia medica, in virtù del minor numero di pazienti che hanno necessitato di rivascolarizzazione urgente<sup>32</sup>. Il vantaggio della PCI FFR-guidata rispetto alla sola terapia medica si è mantenuto a 3 anni<sup>33</sup>.

### **3.2.2 Altri indici derivati dalla pressione**

La misurazione della FFR richiede l'induzione di iperemia massimale e stabile, generalmente mediante la somministrazione endovenosa (e.v.) di adenosina. Recentemente, hanno suscitato nuovo interesse gli indici derivati da gradienti pressori a riposo (rapporto tra pressione coronarica distale e pressione aortica

[Pd/Pa] o "instantaneous wave-free ratio" [iwFR]). In due recenti trial randomizzati di ampie dimensioni, la strategia di rivascolarizzazione FFR-guidata e quella iwFR-guidata hanno dato risultati fondamentalmente equiparabili in pazienti con stenosi di grado intermedio<sup>17,18</sup>. In entrambi gli studi, l'indicazione alla rivascolarizzazione era posta sulla base di una FFR  $\leq 0.80$  o di un iwFR  $\leq 0.89$ . Nel trial DEFINE-FLAIR, l'endpoint primario di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) ad 1 anno si è verificato nel 6.8% dei pazienti randomizzati alla rivascolarizzazione guidata dall'iwFR e nel 7.0% dei pazienti randomizzati alla rivascolarizzazione guidata dalla FFR (p<0.001 per non inferiorità; HR 0.95, IC 95% 0.68-1.33, p=0.78)<sup>17</sup>. Nel trial iFR-SWEDEHEART, l'endpoint primario di morte per ogni causa, IM non fatale o rivascolarizzazione non programmata si è verificato nel 6.7% dei pazienti del gruppo iwFR e nel 6.1% dei pazienti del gruppo FFR (p=0.007 per non inferiorità; HR 1.12, IC 95% 0.79-1.58, p=0.53)<sup>18</sup>. Inoltre, il 17.5% dei pazienti aveva una SCA alla presentazione, ma non sono state osservate correlazioni con l'outcome. Entrambi gli studi hanno il limite di una breve durata del follow-up circoscritta ad 1 anno.

Lo studio prospettico, a singolo braccio, SYNTAX II (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) condotto in pazienti con malattia multivasale sottoposti ad una strategia di trattamento che prevedeva la determinazione della severità della stenosi mediante valutazione combinata di iwFR/FFR, in aggiunta all'impianto di stent guidato dall'ecografia intravascolare (IVUS) e alla terapia medica basata sulle linee guida, ha dimostrato esiti incoraggianti rispetto alla coorte storica arruolata nel SYNTAX<sup>34</sup>.

Non esistono trial randomizzati di confronto tra rivascolarizzazione iwFR-guidata vs angiografia-guidata o terapia medica. La strategia con determinazione dell'iwFR non è stata ancora adeguatamente validata nei pazienti con stenosi del tronco comune.

Non esistono dati sufficienti derivati da studi randomizzati controllati (RCT) a sostegno della misurazione del rapporto Pd/Pa per l'intera durata del ciclo cardiaco al fine di orientare il processo decisionale sulla rivascolarizzazione.

### 3.2.3 Utilizzo della riserva frazionale di flusso e degli indici derivati dalla pressione nei pazienti con stenosi aortica severa

Nei pazienti con stenosi coronarica di grado intermedio e coesistente stenosi aortica severa, sebbene siano disponibili alcuni studi osservazionali in questo contesto (v. sezione 11), non vi sono dati sufficienti derivati da RCT a sostegno dell'utilizzo della FFR o dell'iwFR per guidare le decisioni sull'intervento di rivascolarizzazione.

### 3.2.4 Utilizzo dell'ecografia intravascolare per la valutazione diagnostica delle stenosi

L'IVUS è una modalità di imaging intravascolare basata sull'emissione di ultrasuoni con una risoluzione assiale di circa 150  $\mu\text{m}$ , che consente l'acquisizione tomografica delle dimensioni dei vasi, dell'area luminale e della composizione e del volume delle placche. Rispetto alla tomografia a coerenza ottica (OCT), ha una risoluzione spaziale più limitata ma una maggiore profondità di penetrazione ed è potenzialmente più vantaggiosa nel determinare le dimensioni di un vaso. L'OCT è una tecnica di imaging intravascolare basata sull'emissione di fasci di luce con una risoluzione assiale superiore all'IVUS (15 vs 150  $\mu\text{m}$ ), ma presenta lo svantaggio di dover rimuovere la

presenza di sangue dal lume vasale per una corretta interpretazione delle immagini ed ha inoltre una minore profondità di penetrazione. Questo può limitare la valutazione del carico di placca complessivo ed impedire un'accurata misurazione delle dimensioni del vaso.

Nei pazienti candidati a rivascolarizzazione, il potenziale utilizzo dell'imaging intravascolare ai fini della valutazione diagnostica consiste nella possibilità di determinare la severità della stenosi in caso di lesioni stenotiche di grado intermedio, di definire le caratteristiche morfologiche in caso di lesioni con aspetto ambiguo all'esame angiografico e di ottenere informazioni sulla composizione della placca. La maggior parte dei dati derivati dai trial clinici sono relativi all'impiego dell'imaging intravascolare in corso di PCI (v. sezione 16). L'utilizzo dell'imaging intravascolare per la valutazione dei pazienti con trombosi o restenosi (fallimento) di stent è riportato nella sezione 13.

Per quanto riguarda la valutazione delle stenosi di grado intermedio, diversi studi hanno indagato il cut-off ottimale di area luminale minima (MLA) per identificare le lesioni emodinamicamente significative. In un registro prospettico è stata evidenziata una moderata correlazione tra MLA e valori di FFR. Il cut-off all'IVUS per considerare una stenosi emodinamicamente significativa (<2.4, <2.7 e <3.6  $\text{mm}^2$ ) dipendeva dalle dimensioni del vaso (diametro vasale di riferimento rispettivamente <3.0, 3.0-3.5 e >3.5  $\text{mm}$ )<sup>34a</sup>. In linea generale, per questa indicazione è da preferirsi la valutazione emodinamica mediante FFR.

La presenza di stenosi del tronco comune di grado intermedio non è un'evenienza rara e la valutazione angiografica può rivelarsi difficoltosa. In questo contesto, nei pazienti che devono essere indirizzati ad intervento di BPAC o a PCI, numerosi studi osservazionali depongono a favore della valutazione della lesione stenotica mediante IVUS<sup>35-38</sup>. In uno studio prospettico multicentrico, la rivascolarizzazione è stata differita prevalentemente in presenza di una MLA  $\geq 6 \text{ mm}^2$  mentre è stata eseguita nell'immediato in presenza di una MLA <6  $\text{mm}^2$ <sup>37</sup>. A 2 anni di follow-up, la sopravvivenza libera da eventi cardiaci fatali è risultata simile nei due gruppi (rispettivamente 98% e 95%). In un altro studio condotto in 131 pazienti con una MLA  $\geq 7.5 \text{ mm}^2$ , il differimento dell'intervento ha comportato un esito clinico favorevole<sup>36</sup>. In pazienti asiatici con dimensioni cardiache e coronariche mediamente più piccole, alcuni studi hanno indicato quale valore cut-off più adeguato una MLA all'IVUS compresa tra 4.5 e 4.8  $\text{mm}^2$ <sup>38</sup>.

### Raccomandazioni sui test funzionali e sull'imaging intravascolare per la valutazione delle lesioni

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
In assenza di ischemia documentata, per la determinazione della significatività emodinamica delle stenosi di grado intermedio si raccomanda l'utilizzo della FFR o dell'iwFR <sup>15,17,18,39</sup> .	I	A
La PCI guidata dalla FFR deve essere presa in considerazione nei pazienti con malattia multivasale candidati a PCI <sup>29,31</sup> .	Ila	B
L'IVUS deve essere presa in considerazione per valutare la severità delle stenosi del tronco comune non protetto <sup>35-37</sup> .	Ila	B

FFR, riserva frazionale di flusso; iwFR, instantaneous wave-free ratio; IVUS, ecografia intravascolare; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 3.3 Le lacune nelle evidenze

Sono necessari ulteriori studi volti a valutare nuovi test integrati di imaging anatomico e funzionale non invasivi, ad esempio trial clinici randomizzati sull'impiego della FFR-TC nei pazienti con CAD nota o sospetta, così come andrebbero condotti ulteriori studi clinici sulla TC perfusione.

Non esistono trial randomizzati di confronto tra il trattamento iwFR-guidato vs terapia medica nei pazienti con stenosi di grado intermedio. Sono inoltre necessari trial clinici randomizzati che valutino la rilevanza del rapporto Pd/Pa durante l'intero ciclo cardiaco nell'orientare la scelta della strategia di rivascolarizzazione.

Sono necessari ulteriori studi, compresi trial randomizzati, che analizzino il ruolo della valutazione funzionale vs anatomica per guidare l'intervento di BPAC.

## 4. PROCESSO DECISIONALE E INFORMAZIONE DEL PAZIENTE

### 4.1 Informazione del paziente e consenso informato

Il consenso informato necessita di trasparenza, soprattutto quando l'indicazione ad un determinato trattamento è controversa. I pazienti devono essere incoraggiati a prendere parte attiva al processo decisionale e devono ricevere informazioni che siano prive di pregiudizi, basate sull'evidenza, affidabili, accessibili, pertinenti e conformi alle prescrizioni legali, utilizzando una terminologia facilmente comprensibile. Devono essere ampiamente discussi i rischi ed i benefici a breve termine correlati alla procedura sia quelli a lungo termine – ad esempio in riferimento a sopravvivenza, miglioramento dell'angina, qualità di vita, eventuale necessità di reintervento, adozione di misure preventive e incertezze che permangono sulle differenti strategie di trattamento. Nella maggior parte dei casi, le attuali raccomandazioni si basano sull'efficacia di un determinato trattamento nel ridurre gli eventi avversi, inclusa la mortalità, ma stanno acquisendo sempre più interesse anche le misure di esito riferite dal paziente<sup>40,41</sup>. I pazienti desiderano sapere in che modo il trattamento raccomandato influisce non solo sulla prognosi ma anche sulla qualità di vita da loro percepita. Al paziente deve essere consegnato un documento scritto contenente informazioni basate sull'evidenza, possibilmente corredato da strumenti che possano aiutarlo nel percorso decisionale.

Il paziente deve avere il tempo di riflettere sugli adattamenti imposti dalle stime degli esiti e, al fine di concedergli la possibilità di richiedere un secondo parere o di discutere i reperti e ciò che essi comportano con il proprio medico curante, deve essere previsto un lasso di tempo sufficiente – anche diversi giorni se necessario – tra l'esecuzione del cateterismo diagnostico e l'intervento. Tali raccomandazioni sono applicabili al paziente stabile, per il quale esistono diverse opzioni terapeutiche che possono essere prese in considerazione senza essere condizionati da una situazione d'emergenza/urgenza (Tabella 3). Deve essere rispettato il diritto del paziente di rifiutare l'opzione di trattamento raccomandata dall'Heart Team ed il suo diniego, dopo che abbia ricevuto tutte le informazioni necessarie dall'Heart Team, deve essere documentato per iscritto. In questi casi, l'Heart Team può riservarsi di proporre un trattamento alternativo.

Ciascun paziente ha il diritto di ricevere informazioni sul livello di esperienza degli operatori e sul volume di attività del centro, così come deve essere informato se siano disponibili in sede tutte le opzioni terapeutiche – chirurgia compresa – ed essere a conoscenza dei dati di performance a livello locale delle procedure di rivascolarizzazione miocardica percutanea e chirurgica. I pazienti indirizzati alla rivascolarizzazione devono anche essere esplicitamente informati sulla continua necessità della terapia medica e delle modifiche dello stile di vita, così come sulle altre strategie di prevenzione secondaria (v. sezione 19)<sup>42</sup>.

### 4.2 Processo decisionale multidisciplinare (Heart Team)

L'Heart Team – composto da cardiologi clinici e interventisti, cardiocirurghi, anestesisti ed altri specialisti quando opportuno – ha il compito di garantire un equilibrato processo decisionale multidisciplinare<sup>43</sup>, prevedendo eventualmente la partecipazione di altri specialisti direttamente coinvolti nell'assistenza del paziente. L'Heart Team deve riunirsi periodicamente al fine di esaminare ed interpretare i reperti diagnostici, stabilire l'opportunità o meno della rivascolarizzazione miocardica e valutare la sicurezza e l'efficacia a breve e lungo termine delle diverse opzioni di trattamento percutaneo e chirurgico. L'organizzazione di incontri mirati agevola e contribuisce ad uno svolgimento maggiormente efficiente delle attività cliniche.

La necessità di un approccio interdisciplinare trova fondamento in diversi report che hanno documentato (a) il sottoutilizzo delle procedure di rivascolarizzazione nel 18-40% dei pazienti con CAD<sup>44</sup> e (b) l'uso inappropriato delle strategie di rivascolarizzazione laddove i casi non vengono discussi collegialmente<sup>45</sup>. L'estrema variabilità del rapporto PCI/BPAC registrata nell'ambito dei vari paesi europei (ad esempio compreso tra 2.4 e 7.6 nel 2013) ha suscitato preoccupazione circa l'adeguata selezione della strategia di rivascolarizzazione<sup>46</sup>, con tassi documentati di utilizzo inappropriato della PCI del 10-15%<sup>43,47,48</sup> e dell'intervento di BPAC dell'1-2%. Il processo decisionale multidisciplinare condotto nel contesto dell'Heart Team consente di limitare il bias di specialità impedendo che meccanismi di auto-referenzialità interferiscano con la cura ottimale del paziente<sup>49</sup>.

Secondo alcuni report basati sull'esperienza di differenti centri, le raccomandazioni terapeutiche formulate in seguito a discussione multidisciplinare dell'Heart Team sono riproducibili ed attuabili nella stragrande maggioranza dei casi (93-95%)<sup>50,51</sup>.

Per gli scenari più comuni devono essere sviluppati protocolli istituzionali interdisciplinari in modo da evitare che debbano essere passati sistematicamente in rassegna dall'Heart Team i risultati di ogni esame diagnostico angiografico. Al contrario i casi complessi – definiti dai relativi protocolli istituzionali – devono essere discussi singolarmente astenendosi dall'eseguire la rivascolarizzazione al momento dell'angiografia diagnostica in maniera tale da avere tempo sufficiente per valutare tutte le informazioni disponibili e per spiegare e discuterne con chiarezza i reperti con il paziente. Le motivazioni che sottendono ciascuna decisione e il consenso raggiunto sulla procedura ottimale di rivascolarizzazione devono essere documentate nella cartella di ciascun paziente. Nei centri privi di cardiocirurgia on-site è necessaria la collaborazione con strutture esterne dotate di reparto di cardiocirurgia al fine di

**Tabella 3.** Percorso decisionale multidisciplinare, consenso informato del paziente e timing della rivascolarizzazione.

	SCA			SCAD senza indicazione per PCI <i>ad hoc</i> secondo il protocollo dell'Heart Team	SCAD con indicazione per PCI <i>ad hoc</i> secondo il protocollo dell'Heart Team
	Shock	STEMI	SCA-NSTE		
Processo decisionale multidisciplinare	Non obbligatorio durante la fase acuta; assistenza meccanica secondo il protocollo dell'Heart Team	Non obbligatorio durante la fase acuta	Non necessario durante la fase acuta; raccomandato dopo la stabilizzazione come per la SCAD	Necessario	Non necessario
Consenso informato	Possibilmente senza ritardi, consenso informato orale in presenza di testimoni o consenso della famiglia	Può essere sufficiente il consenso informato orale in presenza di testimoni a meno che dal punto di vista legale non sia necessario il consenso scritto	Consenso informato scritto <sup>a</sup> ; nei casi in emergenza può essere sufficiente il consenso informato orale in presenza di testimoni	Consenso informato scritto <sup>a</sup>	Consenso informato scritto <sup>a</sup>
Timing della rivascolarizzazione	In emergenza: non differire	In emergenza: non differire	In urgenza: entro 2 h e non oltre le 72 h secondo i criteri di rischio	Entro 2 settimane per i pazienti ad alto rischio <sup>b</sup> e entro 6 settimane nei restanti casi	<i>Ad hoc</i>
Procedura	Procedere con l'intervento sulla base della migliore evidenza/disponibilità. Trattamento <i>ad hoc</i> delle lesioni culprit, trattamento stadiato delle lesioni non culprit secondo il protocollo istituzionale o le decisioni dell'Heart Team	Procedere con l'intervento sulla base della migliore evidenza/disponibilità. Trattamento delle lesioni non culprit secondo il protocollo istituzionale o le decisioni dell'Heart Team	Procedere con l'intervento sulla base della migliore evidenza/disponibilità. Trattamento delle lesioni non culprit secondo il protocollo istituzionale o le decisioni dell'Heart Team	Pianificare l'intervento più appropriato, lasciando passare un tempo adeguato tra il cateterismo diagnostico e l'intervento	Procedere con l'intervento secondo il protocollo istituzionale definito dall'Heart Team

CCS, Canadian Cardiovascular Society; EACTS, Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica; ESC, Società Europea di Cardiologia; PCI, angioplastica coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta; SCAD, malattia coronarica stabile; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

<sup>a</sup>Può non essere valido per alcuni paesi dove dal punto di vista legale non è richiesto il consenso informato scritto. L'ESC e l'EACTS sono entrambe forti sostenitori della documentazione relativa al consenso del paziente per tutte le procedure di rivascolarizzazione.

<sup>b</sup>Sintomatologia severa (classe CCS 3), caratteristiche anatomiche (malattia del tronco comune o equivalente, malattia trivale o dell'arteria discendente anteriore prossimale) o disfunzione ventricolare.

predispone dei protocolli che stabiliscano quando sia richiesta la discussione in Heart Team.

### 4.3 Timing della rivascolarizzazione

I pazienti che devono essere sottoposti a rivascolarizzazione miocardica possono avere un aumentato rischio di eventi avversi nel periodo d'attesa<sup>52</sup>. Da una recente metanalisi di studi osservazionali è emerso che un tempo d'attesa di 3 mesi prima dell'e-

secuzione dell'intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica può associarsi al rischio di una morte ogni 80 pazienti<sup>53</sup>. Nella Tabella 3 è indicato il timing ottimale per la rivascolarizzazione a seconda della presentazione clinica e dell'estensione e localizzazione della CAD<sup>54</sup>; informazioni più specifiche per i pazienti con SCA sono fornite nelle sezioni 7 e 8.

Per PCI *ad hoc* si intendono quelle procedure interventistiche che vengono eseguite contestualmente alla corona-

### Raccomandazioni per il processo decisionale e l'informazione del paziente in ambito elettivo

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda che i pazienti candidati a coronarografia siano informati prima della procedura dei relativi rischi e benefici, nonché delle potenziali conseguenze terapeutiche.	I	C
Si raccomanda che i pazienti siano adeguatamente informati dei rischi e benefici a breve e lungo termine correlati all'intervento di rivascolarizzazione, nonché del livello di esperienza locale, concedendo loro il tempo necessario affinché possano prendere una decisione informata.	I	C
Si raccomanda che l'Heart Team predisponga protocolli istituzionali per l'implementazione della strategia di rivascolarizzazione più appropriata in conformità alle attuali linee guida.	I	C
Nei centri con disponibilità di PCI ma privi di chirurgia on-site, si raccomanda di definire i protocolli istituzionali in collaborazione con centri esterni dotati di cardiocirurgia.	I	C

PCI, angioplastica coronarica.  
<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup>Livello di evidenza.

rografia diagnostica. La PCI *ad hoc* presenta dei vantaggi, è spesso costo-efficace e sicura, oltre ad essere associata ad una minore incidenza di complicanze al sito di accesso e una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti<sup>55,56</sup>. Cionondimeno, negli Stati Uniti, il 30% dei pazienti sottoposti a PCI *ad hoc* risultano potenziali candidati all'intervento di BPAC<sup>56</sup>, percentuale che sembra essere più bassa in Europa<sup>45</sup>. Per quanto non sia consigliabile considerare automaticamente la PCI *ad hoc* come un approccio da applicare di *default* a tutti i pazienti con SCAD complessa, tale intervento può essere giustificabile dopo che sia stato effettuato un work-up diagnostico completo, comprensivo di test funzionale, e il paziente sia stato adeguatamente informato su entrambe le opzioni di rivascularizzazione percutanea e chirurgica (v. sezione 4.1). I protocolli istituzionali elaborati dall'Heart Team in conformità alle attuali linee guida devono esplicitare i criteri anatomici specifici e le categorie di pazienti che possono o meno essere trattate *ad hoc*. I pazienti stabili con CAD complessa, definita da un elevato SYNTAX score, in linea generale devono essere valutati collegialmente da parte dell'Heart Team e non devono essere sottoposti ad intervento *ad hoc*.

## 5. RIVASCOLARIZZAZIONE PER MALATTIA CORONARICA STABILE

### 5.1 Razionale della rivascularizzazione

Nei pazienti con SCAD in terapia medica secondo quanto raccomandato dalle linee guida, le indicazioni alla rivascularizzazione sono determinate dalla persistenza dei sintomi nonostante la terapia in atto e/o da motivi prognostici<sup>1</sup>.

Alcuni studi hanno dimostrato che la rivascularizzazione miocardica mediante PCI o BPAC è maggiormente efficace nell'alleviare la sintomatologia anginosa, nel ridurre la necessità della terapia antianginosa e nel migliorare la capacità di esercizio e la qualità di vita rispetto alla sola terapia medica al follow-up sia a breve che a lungo termine (Tabella 1 supplementare)<sup>32,33,57-62</sup>. Di recente, lo studio ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) ha confrontato per la prima volta la PCI vs placebo (procedura "sham") in pazienti con SCAD monovasale (stenosi >70%) e funzione VS preservata in presenza di moderata sintomatologia anginosa (classe Canadian Cardiovascular Society [CCS] II nel 59% dei casi, durata di 9 mesi)<sup>63</sup>. Dopo 6 mesi di terapia medica ottimale (con impiego mediamente di 3 farmaci antianginosi) e test da sforzo cardiopolmonare eseguito in condizioni basali, sono stati randomizzati 200 pazienti (105 a PCI e 95 a placebo). A 6 settimane dalla randomizzazione, non sono state osservate differenze significative nell'endpoint primario costituito dall'incremento del tempo di esercizio, anche se le stime erano imprecise (differenza tra PCI vs placebo di 16.6 s, IC 95% da -8.9 a 42.0,  $p=0.20$ ), mentre all'eco-stress con dobutamina l'indice di cinesi parietale valutato al picco dello sforzo è risultato migliorato dalla PCI (-0.09, IC 95% da -0.15 a -0.04,  $p=0.001$ ). Lo studio ORBITA solleva la questione se il miglioramento della sintomatologia riscontrato dopo PCI nel contesto specifico della SCAD monovasale non sia attribuibile almeno parzialmente ad un effetto placebo. Come riportato dagli stessi ricercatori dell'ORBITA così come da altri, lo studio era gravato da diversi limiti fra cui il breve periodo di osservazione (6 settimane), l'inclusione di pazienti con sintomi lievi pre-randomizzazione (classe CCS 0-1 nel 25%

dei casi), una differente prevalenza di lesioni ostiali e prossimali (37 vs 57%,  $p=0.005$ ), diversi pazienti persi al follow-up e una potenza statistica insufficiente a rilevare reali differenze<sup>64</sup>, precludendo pertanto la possibilità di trarre conclusioni definitive. Nonostante ciò, dallo studio ORBITA emerge l'importanza della terapia medica ottimale nel trattamento della SCAD.

Al follow-up di 3 anni dello studio FAME 2, nei pazienti sottoposti a PCI guidata dalla FFR è stato documentato un miglioramento costante di anno in anno della sintomatologia anginosa (10.2 vs 28.5% a 1 mese e 5.2 vs 9.7% a 3 anni), pur considerando il notevole crossover nel braccio allocato a terapia medica<sup>33</sup>. Fra i pazienti con malattia multivasale arruolati negli studi SYNTAX, FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) ed EXCEL (Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization), la PCI e l'intervento di BPAC sono risultati associati ad un rapido e prolungato miglioramento della frequenza degli episodi anginosi e della qualità di vita al follow-up a lungo termine<sup>65-67</sup>.

### 5.2 Fondamento dell'evidenza per la rivascularizzazione

Le indicazioni alla rivascularizzazione nei pazienti con angina stabile o ischemia silente sono sintetizzate nella tabella delle raccomandazioni.

#### 5.2.1 Rivascularizzazione mediante angioplastica coronarica

In diverse metanalisi di confronto tra PCI e trattamento iniziale con sola terapia medica ottimizzata in pazienti con SCAD non sono stati evidenziati benefici, se non di modesta entità, in termini di sopravvivenza o incidenza di IM a favore della strategia invasiva, anche considerando che il 40% dei pazienti del gruppo trattato con terapia medica era passato al trattamento con rivascularizzazione nel corso di follow-up a più lungo termine<sup>91,98,99</sup>. In una "network" metanalisi di 100 trial per un totale di 93 553 pazienti e 262 090 pazienti-anno di follow-up, che ha confrontato una strategia di terapia medica iniziale con la procedura di rivascularizzazione, la PCI con impianto di DES di nuova generazione è risultata associata ad un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla terapia medica iniziale (everolimus: rapporto tra tassi di incidenza 0.75, IC 95% 0.59-0.96; zotarolimus: rapporto tra tassi di incidenza 0.65, IC 95% 0.42-1.00)<sup>100</sup>.

I risultati a 3 anni dello studio FAME 2<sup>32</sup>, che ha randomizzato pazienti con SCAD ed almeno una stenosi emodinamicamente significativa ( $FFR \leq 0.80$ ) a terapia medica da sola o in associazione a PCI guidata dalla FFR con impianto di DES di nuova generazione, hanno documentato una minore incidenza dell'endpoint composito primario costituito da morte, IM e rivascularizzazione urgente (10.1 vs 22.0%;  $p<0.001$ ) in virtù di una minore incidenza di rivascularizzazioni urgenti nel gruppo PCI (4.3 vs 17.2%;  $p<0.001$ ) ed in assenza di differenze significative nei tassi di mortalità ed IM<sup>33</sup>. In un'analisi "landmark" effettuata a partire dall'ottavo giorno di follow-up fino a 2 anni, la mortalità e l'incidenza di IM sono risultate più basse nel gruppo PCI rispetto al gruppo allocato a sola terapia medica (4.6 vs 8.0%; HR 0.56, IC 95% 0.32-0.97,  $p=0.04$ ), mentre l'incidenza di eventi è risultata più elevata nei primi 7 giorni di follow-up in conseguenza di IM periprocedurali (per una disamina generale degli studi si rimanda alla Tabella 2 supplementare)<sup>97</sup>.

**Indicazioni alla rivascularizzazione nei pazienti con angina stabile o ischemia silente**

Raccomandazione	Estensione della CAD (anatomica e/o funzionale)	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Ai fini della prognosi</b>	Malattia del tronco comune con stenosi >50% <sup>c 68-71</sup> .	I	A
	Stenosi >50% della LAD prossimale <sup>c 62,68,70,72</sup> .	I	A
	Malattia bi- o trivasale con stenosi >50% associata a disfunzione VS (FEVS ≤35%) <sup>c 61,62,68,70,73-83</sup> .	I	A
	Documentazione di area ischemica estesa ai test funzionali (>10% del ventricolo sinistro) o FFR patologica <sup>d 24,59,84-90</sup> .	I	B
	Stenosi >50% dell'ultimo vaso pervio <sup>f</sup> .	I	C
<b>Ai fini dei sintomi</b>	Stenosi coronarica emodinamicamente significativa <sup>e</sup> in presenza di sintomi limitanti (angina o equivalenti anginosi) nonostante terapia medica ottimale <sup>e 24,63,91-97</sup> .	I	A

CAD, malattia coronarica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; iwFR, instantaneous wave-free ratio; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; VS, ventricolare sinistra.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Con documentazione di ischemia o lesione emodinamicamente significativa sulla base di una FFR ≤0.80 o un iwFR ≤0.89 (v. sezione 3.2.1.1), o di una stenosi >90% di un vaso coronarico maggiore.

<sup>d</sup>Sulla base di una FFR <0.75 indicativa di una lesione rilevante dal punto di vista prognostico (v. sezione 3.2.1.1).

<sup>e</sup>Tenuto conto della compliance e delle preferenze del paziente in rapporto all'intensità della terapia antianginosa.

### 5.2.2 Rivascularizzazione mediante bypass aortocoronarico

La superiorità dell'intervento di BPAC rispetto alla terapia medica iniziale è stata sancita oltre 20 anni fa da una metanalisi di 7 RCT<sup>68</sup>, nella quale è stato dimostrato un miglioramento della sopravvivenza con BPAC in pazienti con SCAD e malattia del tronco comune o CAD trivasale, specie se con interessamento della LAD prossimale, che è stato confermato anche in studi più recenti<sup>100,101</sup>. In una "network" metanalisi di 100 trial per un totale di 93 553 pazienti, che ha confrontato una strategia di terapia medica iniziale con la procedura di rivascularizzazione, l'intervento di BPAC è risultato associato ad una riduzione della mortalità (RR 0.79, IC 95% 0.63-0.99) e ad una minore incidenza di IM (RR 0.79, IC 95% 0.83-0.99) rispetto alla terapia medica iniziale<sup>100</sup>.

Nello studio STICH, che ha arruolato 1212 pazienti con CAD e FEVS ≤35% randomizzati a terapia medica iniziale o BPAC, i dati di follow-up a 10 anni hanno documentato una riduzione della mortalità per tutte le cause (59 vs 66%; HR 0.84, IC 95% 0.73-0.97, p=0.02) e della mortalità cardiovascolare (41 vs 49%; HR 0.79, IC 95% 0.66-0.93, p=0.006)<sup>81</sup>. Per una disamina generale degli studi si rimanda alla Tabella 2 supplementare.

### 5.3 Angioplastica coronarica vs bypass aortocoronarico

Le raccomandazioni sulla modalità di rivascularizzazione (BPAC o PCI) nei pazienti con SCAD ed anatomia coronarica idonea ad entrambe le procedure e una bassa mortalità operatoria stimata sono riassunte più sotto. Nell'ambito del processo decisionale generale, l'Heart Team deve tenere conto delle caratteristiche cardiache ed extracardiache individuali e delle preferenze del paziente (Figura 3). Nella Tabella 3 supplementare è riportata una sintesi degli studi di confronto tra angioplastica vs BPAC e tra impianto di stent metallico (BMS) vs BPAC, mentre nella Tabella 4 sono elencati i principali studi di confronto tra DES vs BPAC.

#### 5.3.1 Criteri per il processo decisionale

La mortalità operatoria stimata, la complessità anatomica della CAD e la completezza attesa della rivascularizzazione sono tutti criteri importanti da tenere in considerazione nel processo decisionale volto a stabilire la modalità di rivascola-

izzazione (BPAC o PCI) più appropriata. La scelta a favore di un approccio conservativo, della PCI o dell'intervento di BPAC deve basarsi sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio correlato a ciascuna di queste strategie di trattamento, soppesando il rischio di complicanze periprocedurali (es. eventi cerebrovascolari, trasfusioni di sangue, insufficienza renale, aritmie di nuova insorgenza o infezioni della ferita) a fronte del miglioramento della qualità di vita correlata allo stato di salute e della sopravvivenza a lungo termine libera da eventi fatali, IM o reintervento di rivascularizzazione.

#### 5.3.1.1 Mortalità operatoria stimata

Ai fini della predizione della mortalità operatoria sono stati sviluppati due sistemi, lo EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, [www.euroscore.org/calc.html](http://www.euroscore.org/calc.html)) e l'STS (Society of Thoracic Surgeons) score, che si basano entrambi su variabili cliniche per stimare il rischio operatorio di mortalità intraospedaliera e a 30 giorni<sup>108-110</sup> (Tabella 4 supplementare). Ambedue gli score si sono dimostrati utili in determinate popolazioni di pazienti sottoposti ad intervento di BPAC<sup>111</sup>. L'STS score viene aggiornato e calibrato regolarmente e, in una coorte di pazienti sottoposti a BPAC, si è rivelato superiore allo EuroSCORE II<sup>112</sup>, ma in altri studi è stata documentata una analoga capacità predittiva<sup>113,114</sup>.

Non esistono attualmente valori cut-off in grado di predire un basso rischio di mortalità operatoria mediante lo EuroSCORE II o l'STS score, pertanto la scelta del trattamento deve essere effettuata su base individuale facendo riferimento ai range di rischio operatorio stimati che sono riportati nei principali RCT e sulla base dei quali è stata definita la modalità di rivascularizzazione (Tabella 5). In questi studi, il rischio operatorio è stato valutato mediante lo EuroSCORE logistico, che rispetto al più recente EuroSCORE II, ha un analogo potere discriminante ma una minore capacità di calibrazione e, conseguentemente, tende a sovrastimare quasi del doppio la mortalità operatoria attesa<sup>115</sup>.

Nonostante l'utilità di questi score, attualmente non ci sono modelli in grado di fornire una precisa valutazione del rischio in quanto gli score presentano tutti dei limiti derivanti (a) dalle specifiche definizioni o metodologie utilizzate, (b) dall'esclusione di importanti variabili come la fragilità, (c) dalla fattibilità del relativo calcolo, (d) dall'incapacità di riflettere tutti

**Tabella 4.** Trial clinici randomizzati di confronto tra angioplastica coronarica con impianto di stent medicato vs rivascularizzazione chirurgica.

Tipo di stent e anno di pubblicazione	Studio	N.	Caratteristiche basali			Endpoint primario <sup>a</sup>			Endpoint secondario <sup>a</sup>								
			Età (anni)	Donne (%)	Diabete (%)	Malattia MV (%)	FE (%)	Definizione	Anni	Risultati	Anni	Morte	Reintervento	IM	Ictus		
<b>DES</b>																	
PES 2009	SYNTAX <sup>102</sup>	1800	65	22	25	MV 61 LM 39	-	Morte, IM, ictus o reintervento	1	17.8 vs 12.4%	5	13.9 vs 11.4%	9.7 vs 3.8%*	25.9 vs 13.7%*	2.4 vs 3.7%		
SES 2011	Boudriot <sup>103</sup>	201	68	25	36	LM 100	65	Morte, IM o reintervento	1	13.9 vs 19%	1	2 vs 5%	3 vs 3%	14 vs 5.9%			
SES 2011	PRECOMBAT <sup>104</sup>	600	62	24	32	LM 100	61	Morte, IM, ictus o TVR	1	8.7 vs 6.7% <sup>b</sup>	2	2.4 vs 3.4%	1.7 vs 1.0%	9.0 vs 4.2%*	0.4 vs 0.7%		
EES 2015	BEST <sup>105</sup>	880	64	29	41	MV 100	60	Morte, IM o TVR	2	11.0 vs 7.9%	5	6.6 vs 5.0%	4.8 vs 2.7%	13.4 vs 6.6%	2.9 vs 3.3%		
BES 2016	NOBLE <sup>106</sup>	1201	66	22	15	LM 100	60	Morte, IM o TVR	5	15.4 vs 7.2% <sup>b</sup>	5	11.6 vs 9.5%	6.9 vs 1.9%* <sup>c</sup>	16.2 vs 10.4%*	4.9 vs 1.7%		
EES 2016	EXCEL <sup>107</sup>	1905	66	24	30	LM 100	57	Morte, IM o ictus	3	15.4 vs 14.7% <sup>b</sup>	3	8.2 vs 5.9%	8.0 vs 8.3%	13.4 vs 6.6%*	2.3 vs 2.9%		

BEST, Randomised Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; DES, stent medicato; EES, stent a rilascio di everolimus; EXCEL, Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FE, frazione di eiezione; IM, infarto miocardico; LM, malattia del tronco comune; MV, coronaropatia multivasale; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PES, stent a rilascio di paclitaxel; PRECOMBAT, Premier of Randomised Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SES, stent a rilascio di sirolimus; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery; TVR, rivascularizzazione del vaso target.

L'età e la FE sono espresse come media.

\*p<0.05.

<sup>a</sup>I risultati si riferiscono ad angioplastica coronarica vs bypass aortocoronarico.

<sup>b</sup>Criterio di non-inferiorità raggiunto.

<sup>c</sup>IM non procedurale (esclusione di IM periprocedurale).

**Tabella 5.** EuroSCORE logistico nei principali trial randomizzati di confronto tra angioplastica coronarica (PCI) vs intervento di bypass aortocoronarico (BPAC).

Trial	EuroSCORE	
	PCI	BPAC
SYNTAX	3.8 ± 2.6	3.8 ± 2.7
BEST	2.9 ± 2.0	3.0 ± 2.1
FREEDOM	2.7 ± 2.4	2.8 ± 2.5
PRECOMBAT	2.7 ± 1.8	2.8 ± 1.9
EXCEL	Non riportato	Non riportato
NOBLE	2 (2-4)	2 (2-4)

I valori sono espressi come media ± deviazione standard o mediana (range interquartile).

BEST, Randomised Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; EXCEL, Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; NOBLE, Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study; PRECOMBAT, Premier of Randomised Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

i relativi endpoint di morbilità e mortalità, ed (e) dalla scarsa validazione esterna. Il processo decisionale non può quindi basarsi esclusivamente sugli score di rischio, che devono invece essere utilizzati per orientare la scelta del trattamento nell'ambito della discussione in Heart Team multidisciplinare.

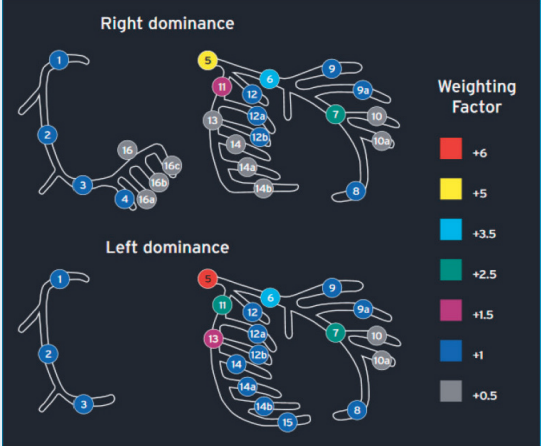
Allo scopo di combinare la stima del rischio clinico con le caratteristiche anatomiche, dalla coorte di pazienti arruolati nel SYNTAX è stato derivato retrospettivamente<sup>127</sup> e successivamente validato esternamente il SYNTAX II score<sup>120,128,129</sup>, anche se la sua utilità rispetto al SYNTAX score nell'indirizzare i pazienti a PCI o BPAC è stata meno frequentemente oggetto di studio. Un ulteriore elemento a sfavore dell'impiego del SYNTAX II score deriva dal fatto che nel trial EXCEL tale score non si è dimostrato in grado di predire l'outcome<sup>130</sup>.

### 5.3.1.2 Complessità anatomica della coronaropatia

Il SYNTAX score (<http://www.syntaxscore.com>) è stato elaborato prospetticamente per lo studio SYNTAX allo scopo di classificare la complessità anatomica delle lesioni coronariche nei pazienti con CAD trivasale o del tronco comune (Tabella 6 e Tabella 4 supplementare)<sup>116</sup>. Nella popolazione del SYNTAX e successivamente nelle coorti di validazione esterna, il SYNTAX score si è rivelato un predittore indipendente di morte e di eventi avversi cerebro-cardiovascolari maggiori (MACCE) a lungo termine nei pazienti trattati con PCI ma non in quelli sottoposti a BPAC<sup>117-120</sup>.

Nello studio SYNTAX, la stratificazione in terzili del SYNTAX score in relazione alle caratteristiche anatomiche di basso, moderato e alto rischio ha consentito di identificare i pazienti con outcome simile alla PCI o al BPAC e quelli che si sarebbero giovati maggiormente dell'intervento di BPAC<sup>121-123</sup>. In successivi RCT, l'interazione tra la stratificazione del SYNTAX score e gli effetti del trattamento randomizzato è stata meno evidente e non ha raggiunto la significatività statistica<sup>105-107</sup>. Tuttavia, in una recente analisi collaborativa di dati aggregati individuali derivati da studi randomizzati su un totale di 11518 pazienti<sup>124</sup>, è stata osservata una correlazione positiva (*p for trend*

**Tabella 6.** Guida al calcolo del SYNTAX score.

Step	Variabile valutata	Descrizione
Step 1	Dominanza	Il peso dei singoli segmenti coronarici varia a seconda della dominanza coronarica (destra o sinistra). Il SYNTAX score non prevede la co-dominanza.
Step 2	Segmento coronarico	Il segmento coronarico coinvolto influisce direttamente sullo score in quanto a ciascun segmento coronarico viene attribuito un punteggio a seconda della sua localizzazione, che varia da 0.5 (ramo postero-laterale) a 6 (tronco comune in caso di dominanza sinistra).
		
Step 3	Diametro della stenosi	<p>Il punteggio di ciascun segmento coronarico coinvolto viene moltiplicato per 2 in presenza di una stenosi del 50-99% e per 5 in presenza di occlusione totale.</p> <p>In caso di occlusione totale, vengono attribuiti ulteriori punti in base a quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata &gt;3 mesi o sconosciuta +1</li> <li>• Occlusione senza invito ("blunt stump") +1</li> <li>• Bridging +1</li> <li>• Primo segmento visualizzabile distalmente +1 per segmento non visualizzabile</li> <li>• Ramo collaterale a livello del sito di occlusione +1 se diametro &lt;1.5 mm +1 se entrambi di diametro &lt;1.5 mm e ≥1.5 mm +0 se diametro ≥1.5 mm (biforcazione)</li> </ul>
Step 4	Triforcazione	<p>La presenza di una triforcazione comporta l'attribuzione di ulteriori punti in base al numero dei segmenti coronarici coinvolti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 segmento +3</li> <li>• 2 segmenti +4</li> <li>• 3 segmenti +5</li> <li>• 4 segmenti +6</li> </ul>
Step 5	Biforcazione	<p>La presenza di una biforcazione comporta l'attribuzione di ulteriori punti in base al tipo di lesione secondo la classificazione di Medina<sup>126</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medina 1,0,0-0,1,0-1,1,0 +1</li> <li>• Medina 1,1,1-0,0,1-1,0,1-0,1,1 +2</li> </ul> <p>Inoltre, la presenza di un'angolazione &lt;70° della biforcazione comporta l'attribuzione di un ulteriore punto</p>
Step 6	Lesione aorto-ostiale	La presenza di lesioni aorto-ostiali comporta l'attribuzione di un ulteriore punto
Step 7	Tortuosità severa	La presenza di severa tortuosità a livello del segmento prossimale comporta l'attribuzione di 2 ulteriori punti
Step 8	Lunghezza della lesione	Una lunghezza della lesione >20 mm comporta l'attribuzione di un ulteriore punto
Step 9	Calcificazione	La presenza di lesioni severamente calcifiche comporta l'attribuzione di 2 ulteriori punti
Step 10	Trombosi	La presenza di trombosi comporta l'attribuzione di un ulteriore punto
Step 11	Malattia diffusa/piccoli vasi	La presenza di segmenti distali diffusamente coinvolti e stenotici (quando cioè ≥75% della lunghezza del segmento distale ha un diametro <2 mm) comporta l'attribuzione di un ulteriore punto per ciascun segmento

SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

=0.0011) con i vari terzili del SYNTAX score (dati non pubblicati), che si confermano quindi un utile modificatore dell'effetto da tenere in considerazione. Il calcolo del SYNTAX score non è comunque scevro da bias e variabilità interindividuale<sup>125</sup>, che devono essere evitati quanto più possibile fornendo adeguate istruzioni.

### 5.3.1.3 Completezza della rivascolarizzazione

La procedura di rivascolarizzazione ha lo scopo di ridurre al minimo l'estensione dell'ischemia residua e, a tal riguardo, il sottostudio del COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) con la scintigrafia miocardica (nucleare) ha dimostrato un beneficio in-

**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA**

crementale in termini di aumentata sopravvivenza e minore incidenza di IM quando l'ischemia residua al test da sforzo è ridotta da >10% a ≤5% del territorio miocardico<sup>86</sup>.

Nello studio SYNTAX, per rivascolarizzazione anatomica completa veniva intesa l'esecuzione di una PCI o di un intervento di BPAC su tutti i vasi epicardici di diametro ≥1.5 mm con evidenza di un'ostruzione luminale ≥50% ad almeno una proiezione angiografica<sup>131</sup>. In una metanalisi che ha incluso

89883 pazienti arruolati in RCT e studi osservazionali, la rivascolarizzazione completa (basata su criteri anatomici nell'87% dei casi) è risultata superiore alla rivascolarizzazione incompleta, determinando una riduzione della mortalità a lungo termine (RR 0.71, IC 95% 0.65-0.77, p<0.001), dell'incidenza di IM (RR 0.78, IC 95% 0.68-0.90, p=0.001) e della necessità di ripetute procedure di rivascolarizzazione (RR 0.74, IC 95% 0.65-0.83, p<0.001)<sup>132</sup>, indipendentemente dalla modalità (percutanea

**Raccomandazioni per i criteri di scelta tra bypass aortocoronarico e angioplastica coronarica**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Valutazione del rischio operatorio<sup>c</sup></b>		
Si raccomanda di calcolare l'STS score per stimare la mortalità intraospedaliera o a 30 giorni e la morbilità intraospedaliera post-BPAC <sup>112,114,138</sup> .	I	B
Per stimare la mortalità intraospedaliera post-BPAC può essere preso in considerazione il calcolo dello EuroSCORE II <sup>112</sup> .	IIb	B
<b>Valutazione della complessità della CAD</b>		
Nei pazienti con malattia multivasale o del tronco comune si raccomanda di calcolare il SYNTAX score per valutare la complessità anatomica della CAD e il rischio di mortalità e morbilità a lungo termine post-PCI <sup>117-124</sup> .	I	B
Nel decidere tra BPAC e PCI deve essere data la priorità alla completezza della rivascolarizzazione <sup>131,132,134-136</sup> .	IIa	B

BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; PCI, angioplastica coronarica; STS, Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Il livello di evidenza si riferisce alla stima dell'outcome.

**Raccomandazioni per la modalità di rivascolarizzazione nei pazienti coronaropatici stabili con anatomia coronarica idonea ad entrambe le procedure e bassa mortalità operatoria stimata<sup>d</sup>**

Raccomandazioni in base all'estensione della CAD	BPAC		PCI	
	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>CAD monovasale</b>				
Senza stenosi della LAD prossimale.	IIb	C	I	C
Con stenosi della LAD prossimale <sup>68,101,139-144</sup> .	I	A	I	A
<b>CAD bivasale</b>				
Senza stenosi della LAD prossimale.	IIb	C	I	C
Con stenosi della LAD prossimale <sup>68,70,73</sup> .	I	B	I	C
<b>CAD del tronco comune</b>				
Malattia del tronco comune con SYNTAX score basso (0-22) <sup>69,121,122,124,145-148</sup> .	I	A	I	A
Malattia del tronco comune con SYNTAX score intermedio (23-32) <sup>69,121,122,124,145-148</sup> .	I	A	IIa	A
Malattia del tronco comune con SYNTAX score elevato (≥33) <sup>c 69,121,122,124,146-148</sup> .	I	A	III	B
<b>CAD trivasale non associata a diabete mellito</b>				
Malattia trivasale con SYNTAX score basso (0-22) <sup>102,105,121,123,124,135,149</sup> .	I	A	I	A
Malattia trivasale con SYNTAX score intermedio o elevato (>22) <sup>c 102,105,121,123,124,135,149</sup> .	I	A	III	A
<b>CAD trivasale associata a diabete mellito</b>				
Malattia trivasale con SYNTAX score basso (0-22) <sup>102,105,121,123,124,135,150-157</sup> .	I	A	IIb	A
Malattia trivasale con SYNTAX score intermedio o elevato (>22) <sup>c 102,105,121,123,124,135,150-157</sup> .	I	A	III	A

Informazioni relative al calcolo del SYNTAX score sono disponibili su <http://www.syntaxscore.com>.

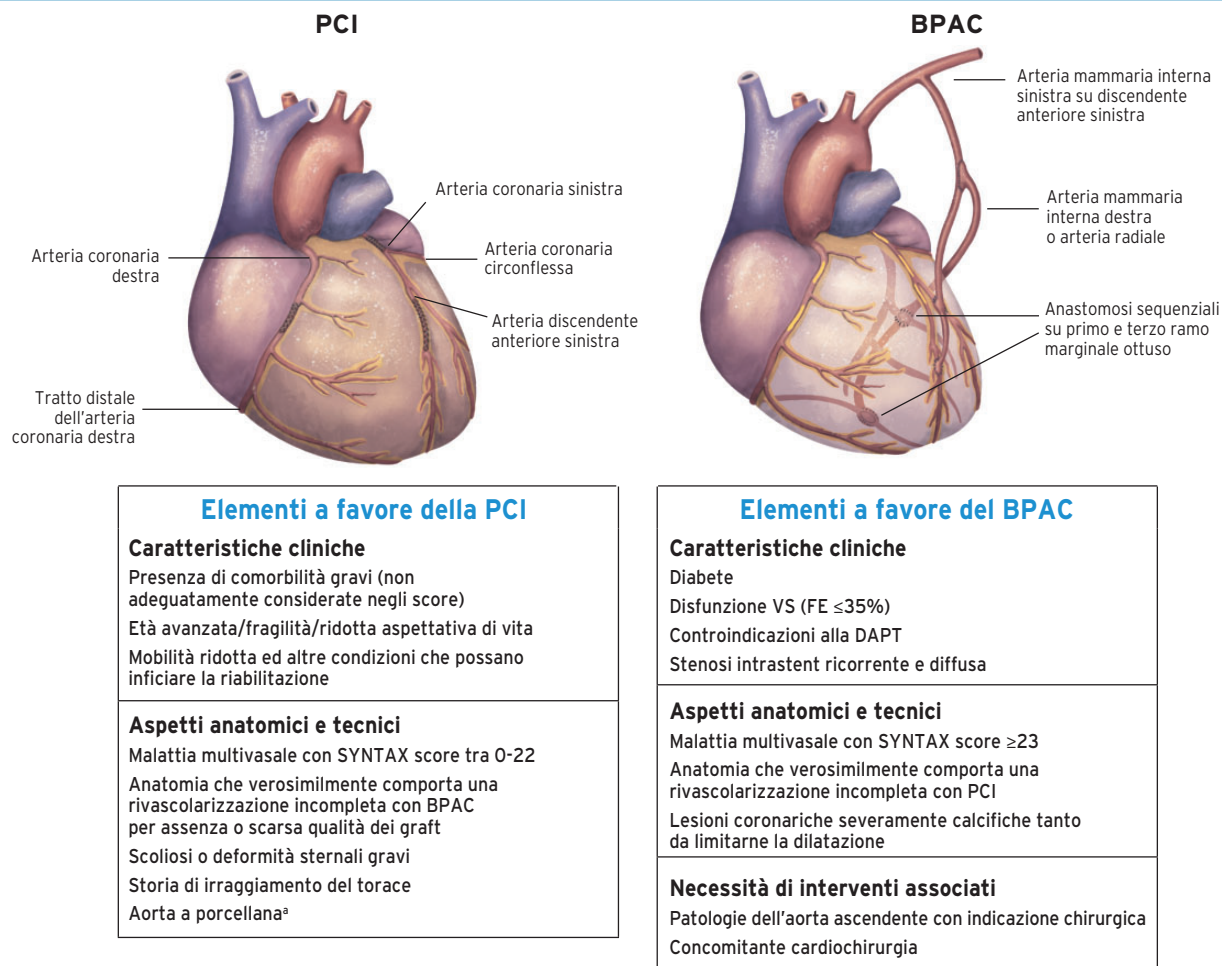
BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PCI, angioplastica coronarica; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>La PCI deve essere presa in considerazione dall'Heart Team quando vi siano motivi di preoccupazione circa il rischio operatorio o quando il paziente rifiuta di sottoporsi ad intervento di BPAC dopo aver ricevuto adeguato counseling da parte dell'Heart Team.

<sup>d</sup>Ad esempio, assenza di pregressa cardiocirurgia, morbilità gravi, fragilità o immobilità che precludono l'esecuzione dell'intervento di BPAC (v. anche Tabella 5).



**Figura 3.** Aspetti che devono essere presi in considerazione dall'Heart Team nella scelta tra angioplastica coronarica (PCI) e intervento di bypass aortocoronarico (BPAC) nei pazienti con malattia coronarica multivasale stabile e/o malattia del tronco comune.

DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; FE, frazione di eiezione; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery; VS, ventricolare sinistra.

<sup>a</sup>In caso di aorta a porcellana, prendere in considerazione l'intervento di BPAC "off-pump" con tecnica "no-touch".

o chirurgica) di trattamento. In una metanalisi più recente è stato evidenziato un beneficio ancora più marcato della rivascularizzazione completa in pazienti ad alto rischio quando questa veniva eseguita con l'impiego delle tecniche più moderne<sup>133</sup>; inoltre, in una analisi post hoc dello studio SYNTAX, la rivascularizzazione anatomica incompleta è risultata associata ad un outcome a lungo termine più sfavorevole sia dopo PCI che dopo BPAC<sup>131</sup>. Nei pazienti con SYNTAX score  $>8$  dopo PCI è stato osservato un aumento significativo della mortalità a 5 anni e del rischio di morte, IM e ictus, e un SYNTAX score residuo di qualsiasi entità post-rivascularizzazione si correlava al rischio di reintervento<sup>134</sup>. In un registro osservazionale dello Stato di New York di confronto tra BPAC e PCI con impianto di DES di nuova generazione (stent a rilascio di everolimus [EES]), condotto in 9223 pazienti affetti da CAD multivasale resi paragonabili (appaiati) mediante "propensity score", nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione completa con PCI non è stato osservato un aumento del rischio di IM, di solito significativamente più elevato post-PCI che post-BPAC (p per interazione =0.02)<sup>135</sup>. Tali risultati sono stati confermati in un'analisi di dati aggregati relativa a 3212 pazienti arruolati negli studi SYNTAX,

BEST (Randomised Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) e PRECOMBAT (Premier of Randomised Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease)<sup>136</sup>, dove è stato riportato un SYNTAX score medio di 27 e una FEVS del 59%. In un'analisi condotta mediante "propensity score matching", la mortalità e l'incidenza composta di morte, IM e ictus sono risultate significativamente inferiori dopo PCI con rivascularizzazione completa vs incompleta e non significativamente differenti da quelle osservate dopo BPAC con rivascularizzazione completa (HR aggiustato 1.16, IC 95% 0.83-1.63, p=0.39 e 1.14, IC 95% 0.87-1.48, p=0.35, rispettivamente); viceversa, entrambe sono risultate significativamente più elevate dopo PCI con rivascularizzazione incompleta.

Una rivascularizzazione funzionalmente completa consiste nel trattare mediante PCI o BPAC tutte quelle lesioni coronariche che inducono ischemia in condizioni di riposo o sotto sforzo, meglio identificate mediante misurazione della FFR o dell'iwFR all'angiografia diagnostica date le limitazioni

delle tecniche non invasive di imaging (v. sezione 3). Nello studio FAME, una selezione più restrittiva delle lesioni target da trattare con PCI sulla base del dato funzionale piuttosto che anatomico (v. sezione 3) si è tradotta in un miglior outcome a lungo termine<sup>31</sup>, mentre nello studio FAME 2 il mancato trattamento di lesioni funzionalmente significative ha comportato tassi superiori di reintervento<sup>33</sup>. Sulla base dei risultati di questi due studi, la rivascularizzazione funzionalmente completa è ritenuta la strategia preferenziale per la PCI.

È ancora da chiarire invece il ruolo della valutazione funzionale in caso di trattamento con BPAC<sup>28,137</sup>. Uno dei potenziali benefici del BPAC risiede nel prevenire la progressione della patologia coronarica nei segmenti prossimali, che può venire meno se il bypass viene circoscritto alle sole lesioni funzionalmente significative. In questi casi occorre quindi ponderare il rischio di occlusione del bypass in presenza di elevato flusso nel vaso nativo. Pertanto, a fronte di lesioni coronariche con aspetto ambiguo, la valutazione funzionale può rivelarsi utile nel guidare la strategia di rivascularizzazione chirurgica.

### 5.3.2 Malattia isolata del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra

Nei pazienti con malattia isolata della LAD prossimale, le evidenze disponibili dimostrano che l'intervento di BPAC e la PCI hanno outcome simili in termini di mortalità, IM e ictus, ma di contro la PCI si associa ad un rischio più elevato di ripetute rivascularizzazioni<sup>68,70,73,101,139-144</sup>.

### 5.3.3 Malattia del tronco comune

I dati derivati da RCT e metanalisi di confronto tra BPAC e PCI con impianto di DES in pazienti con malattia del tronco comune mostrano analoghi risultati relativamente all'outcome composito di morte, IM e ictus a 5 anni di follow-up<sup>148</sup>. Si osserva tuttavia una significativa interazione temporale, in base alla quale la PCI conferisce un beneficio precoce in termini di IM e ictus periprocedurale che viene però successivamente contrapposto da un rischio più elevato di IM spontaneo a lungo termine. La necessità di una nuova rivascularizzazione è più frequente dopo PCI che dopo BPAC.

Nel trial EXCEL<sup>107</sup> di confronto tra BPAC vs PCI con impianto di DES di nuova generazione (EES), condotto in 1905 pazienti con malattia significativa del tronco comune, a 3 anni di follow-up nei due gruppi è stata riportata una analoga incidenza dell'endpoint primario di morte, ictus o IM (14.7 vs 15.4%; HR 1.00, IC 95% 0.79-1.26, p=0.98). L'analisi "landmark" prespecificata da 30 giorni a 3 anni ha mostrato una differenza significativa nell'endpoint primario a favore dell'intervento di BPAC (7.9 vs 11.5%; p=0.02).

Nel trial NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study)<sup>106</sup>, che ha confrontato il BPAC vs PCI con impianto di DES di nuova generazione (stent a rilascio di biolimus [BES]) in 1201 pazienti con malattia significativa del tronco comune (SYNTAX score medio pari a 23), ad un follow-up mediano di 3.1 anni nel gruppo sottoposto a PCI è stata osservata un'incidenza più elevata dell'endpoint primario composito di morte, IM non correlato alla procedura, ictus e nuova rivascularizzazione (29 vs 19%; HR 1.48, IC 95% 1.11-1.96, p=0.007).

In una recente analisi collaborativa, che ha raggruppato i dati individuali derivati da trial randomizzati per un totale di 11 518 pazienti, sono state prese in esame le evidenze disponibili relative al confronto tra BPAC e PCI nel trattamento

della malattia multivasale o del tronco comune, avendo come outcome primario la mortalità da ogni causa<sup>124</sup>. Nell'intera coorte, ad un follow-up medio di 3.8 ± 1.4 anni, l'intervento di BPAC è risultato associato ad un significativo beneficio in termini di sopravvivenza (mortalità da ogni causa a 5 anni, PCI vs BPAC: 11.2 vs 9.2%; HR 1.20, IC 95% 1.06-1.37, p=0.0038) ed è stato osservato un trend lineare del rischio di morte progressivamente maggiore dal terzile inferiore a quello superiore del SYNTAX (p per trend =0.001, dati non pubblicati). Di contro, ad un follow-up medio di 3.4 ± 1.4 anni, nei 4478 pazienti affetti da malattia del tronco comune randomizzati a BPAC o PCI non sono state riportate differenze nell'outcome primario di morte da ogni causa a 5 anni (PCI vs BPAC: 10.7 vs 10.5%; HR 1.07, IC 95% 0.87-1.33, p=0.52), così come non sono state evidenziate differenze significative nella mortalità associata a PCI o BPAC all'analisi per sottogruppi effettuata in base al SYNTAX score. Ciononostante, nei pazienti con un SYNTAX score elevato, anche se percentualmente meno rappresentativo in ragione dei criteri di inclusione adottati nei rispettivi studi, è stato osservato un trend di miglioramento della sopravvivenza in associazione all'intervento di BPAC.

Sulla base delle evidenze attuali, la PCI rappresenta un'adeguata alternativa all'intervento di BPAC in presenza di malattia del tronco comune con una complessità anatomica bassa e intermedia. Nei pazienti con malattia del tronco comune che presentano una complessità anatomica bassa, l'outcome correlato ai principali endpoint clinici dopo PCI è risultato simile a quello post-BPAC, determinandone una raccomandazione di classe I. Viceversa, nei pazienti con malattia del tronco comune e una complessità anatomica elevata, essendo stati per lo più esclusi dagli RCT, le stime del rischio e gli IC sono meno precisi anche se propendono per una tendenza verso tassi migliori di sopravvivenza a favore dell'intervento di BPAC. Pertanto, in queste circostanze, la PCI non è indicata portando ad una raccomandazione di classe III. Per la PCI nei pazienti con complessità anatomica intermedia è stata invece mantenuta la precedente raccomandazione di classe IIa, tenuto conto che non sono ancora disponibili i dati di follow-up a 5 anni dei due RCT più ampi condotti in questo contesto.

### 5.3.4 Malattia coronarica multivasale

La superiorità dell'intervento di BPAC rispetto alla PCI, ripetutamente dimostrata nei pazienti con CAD trivasale severa (SYNTAX score intermedio-alto), è stata attribuita almeno in parte all'impianto del graft nel tratto centrale del vaso coronarico. Questo mantiene una buona perfusione del vaso anche quando si sviluppa una malattia severa nel tratto prossimale dell'arteria.

Lo studio BEST, che ha confrontato l'intervento di BPAC vs PCI con impianto di DES di nuova generazione (EES) in pazienti con malattia multivasale (77% CAD trivasale e 23% CAD bivasale, SYNTAX score medio di 24), è stato interrotto anticipatamente dopo l'inclusione dei primi 880 pazienti a causa del lento arruolamento<sup>105</sup>. Ad un follow-up mediano di 4.6 anni, la PCI è risultata associata ad una maggiore incidenza dell'endpoint primario (morte, IM e TVR) (15.3 vs 10.6%; HR 1.47, IC 95% 1.01-2.13, p=0.04), mentre non sono state riscontrate differenze significative tra le due modalità di trattamento in termini di rischio di morte, IM e ictus (11.9 vs 9.5%; HR 1.26, IC 95% 0.84-1.89, p=0.26). La necessità di reintervento su qualsiasi vaso (11.0 vs 5.4%; HR 2.1, IC 95% 1.28-3.41, p=0.003) ma non la rivascularizzazione del-

la lesione target (5.7 vs 3.8%; HR 1.51, IC 95% 0.82-2.80,  $p=0.19$ ) è risultata più elevata nel gruppo sottoposto a PCI. L'intervento di BPAC ha comportato una rivascularizzazione più completa (71.5 vs 50.9%;  $p<0.001$ ) ed una minore incidenza di rivascularizzazione di nuove lesioni (5.5 vs 2.3%; HR 2.47, IC 95% 1.18-5.17,  $p=0.01$ ).

In linea con i risultati emersi nell'intera coorte, fra i 7040 pazienti con malattia multivasale inclusi nella metanalisi collaborativa di dati aggregati individuali (v. sezione 5.3.3), quelli sottoposti a BPAC hanno mostrato tassi di mortalità da ogni causa a 5 anni significativamente inferiori rispetto a quelli del gruppo PCI (8.9 vs 11.5%; HR 1.28, IC 95% 1.09-1.49,  $p=0.0019$ )<sup>124</sup>. Due sono state le variabili che hanno influenzato l'outcome per l'endpoint di morte da ogni causa: la presenza di diabete e la complessità della malattia definita sulla base del SYNTAX score. Rispetto ai pazienti senza diabete (8.7 vs 8.0%; HR 1.08, IC 95% 0.86-1.36,  $p=0.49$ ), nei pazienti diabetici è stata osservata una mortalità più elevata post-PCI che post-BPAC (15.5 vs 10.0%; HR 1.48, IC 95% 1.19-1.84,  $p=0.0004$ ,  $p$  per interazione =0.045). Inoltre, è stato riscontrato un graduale aumento del livello di rischio in funzione del terzile di SYNTAX score (SYNTAX score 0-22: 10.5 vs 8.4%; HR 1.11, IC 95% 0.77-1.62,  $p=0.57$ ; SYNTAX score 23-32: 14.0 vs 9.5%; HR 1.50, IC 95% 1.09-2.08,  $p=0.0129$ ; SYNTAX score >32: 19.2 vs 11.2%; HR 1.70, IC 95% 1.13-2.55,  $p=0.0094$ ).

In un'analisi di dati aggregati individuali degli studi SYNTAX e BEST nella quale l'intervento di BPAC è stato confrontato alla PCI con DES in 1275 pazienti non diabetici con malattia multivasale (89% CAD trivasale, SYNTAX score medio di 26), ad un follow-up mediano di 61 mesi nel gruppo BPAC è stato riportato un rischio inferiore di morte (6.0 vs 9.3%; HR 0.65, IC 95% 0.43-0.98,  $p=0.04$ ) e di IM (3.3 vs 8.3%; HR 0.40, IC 95% 0.24-0.65,  $p<0.001$ )<sup>149</sup>. Il rischio di morte non è stato significativamente differente fra i pazienti con basso SYNTAX score (0-22: 6.0 vs 7.5%,  $p=0.66$ ), mentre il beneficio conferito dal BPAC rispetto alla PCI è risultato maggiore nei pazienti con SYNTAX score intermedio-alto (>22: 7.1 vs 11.6%,  $p=0.02$ ). In un'altra analisi di dati aggregati individuali degli studi SYNTAX e BEST nella quale l'intervento di BPAC è stato confrontato alla PCI con DES in 1166 pazienti con malattia multivasale che coinvolgeva la LAD prossimale (88% CAD trivasale, SYNTAX score medio di 28), a 5 anni di follow-up nel gruppo PCI è stato riportato un rischio più elevato sia del composito di morte, IM e ictus (16.3 vs 11.5%; HR 1.43, IC 95% 1.05-1.96,  $p=0.02$ ) che di morte cardiaca, IM e necessità di reintervento<sup>147</sup>. Da sottolineare che nel sottogruppo di pazienti con SYNTAX score basso (0-22) non sono state osservate differenze significative nell'outcome tra i due gruppi se non per l'incidenza di IM.

Le evidenze disponibili indicano che, nei pazienti con CAD multivasale non diabetici che mostrano caratteristiche anatomiche a basso rischio, la PCI e il BPAC si associano a un analogo outcome a lungo termine relativamente alla sopravvivenza e al composito di morte, IM e ictus, ponendo le basi per l'attribuzione alla PCI di una raccomandazione di classe I. In presenza di CAD multivasale con una complessità anatomica intermedia-alta, i due trial SYNTAX e BEST di ampie dimensioni condotti con l'uso di DES hanno riportato un aumento significativo della mortalità ed un'incidenza più elevata di morte, IM e ictus nei pazienti non diabetici sottoposti a PCI. Tali risultati sono stati confermati in una recente metanalisi eseguita su dati individuali di pazienti con CAD multivasale<sup>124</sup>, portando a convalidare la precedente raccomandazione di

classe III per la PCI nei pazienti affetti da CAD multivasale con complessità anatomica intermedia-alta.

#### 5.4 Le lacune nelle evidenze

Resta ancora da appurare se la rivascularizzazione mediante PCI determini un miglioramento della prognosi nei pazienti con SCAD. È in corso lo studio ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches; NCT01471552) che prevede l'arruolamento di 5000 pazienti con SCAD ed evidenza di ischemia moderato-severa ai test di imaging non invasivi, che saranno randomizzati prima dell'esecuzione della coronarografia a terapia medica o a strategia invasiva allo scopo di rilevare eventuali differenze nell'endpoint primario di morte o IM. Le attuali tecniche sono incentrate sull'angiografia coronarica e sul riscontro di lesioni ischemizzanti, ma essendo il rischio di eventi avversi correlato anche alla presenza di placche vulnerabili non ostruttive, occorre potenziare le modalità di identificazione di tali placche e sviluppare adeguate strategie di intervento. Allo stesso modo, resta da definire con maggior precisione la completezza e la tempistica della rivascularizzazione, nonché il ruolo dell'ischemia e delle lesioni residue. Inoltre, sono necessari ulteriori studi sull'utilità degli score come il SYNTAX nell'indirizzare il trattamento, così come trial condotti in specifiche categorie di pazienti. Follow-up estesi, a più lungo termine (fino a 10 anni), degli studi di confronto tra PCI vs BPAC, in particolar nel contesto della malattia del tronco comune, contribuiranno a fare chiarezza sui vantaggi di entrambe le modalità di rivascularizzazione.

## 6. LA RIVASCOLARIZZAZIONE NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST

La rivascularizzazione miocardica nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) è stata oggetto di trattazione nelle precedenti linee guida elaborate sempre da questa Task Force<sup>158</sup>; pertanto in questo documento verranno discusse solo le nuove evidenze che comportano un aggiornamento delle precedenti raccomandazioni.

### 6.1 Strategia invasiva precoce vs conservativa

L'adozione di una strategia invasiva è divenuta lo standard di cura per i pazienti ad alto rischio<sup>158</sup>, in quanto consente di diagnosticare tempestivamente la CAD sottostante, di identificare la lesione colpevole, di guidare la scelta della profilassi antitrombotica e di valutare l'idoneità dell'anatomia coronarica alla PCI o all'intervento di BPAC. Numerosi fattori concorrono nel processo decisionale, fra cui la presentazione clinica, la presenza di comorbidità, la stratificazione del rischio (Figura 4) e le caratteristiche di alto rischio correlate a ciascuna modalità di rivascularizzazione, quali fragilità, stato cognitivo, aspettativa di vita e severità anatomica e funzionale della CAD.

Il 40% dei pazienti con SCA-NSTE e CAD ostruttiva presenta placche complesse multiple<sup>159-162</sup> e il 25% un'occlusione coronarica acuta<sup>163</sup>, il che rende difficile talvolta poter identificare la lesione "culprit". Nel 25% dei pazienti con SCA-NSTE e coronarie epicardiche angiograficamente indenni la correlazione con le alterazioni rilevate all'ECG o all'ecocardiografia o l'impiego dell'OCT possono rivelarsi utili per identificare la lesione "culprit"<sup>164-166</sup> o per escludere altri meccanismi quali

dissezioni o ematomi (IM in assenza di ostruzione coronarica [MINOCA])<sup>167-169</sup>.

L'implementazione di una strategia invasiva di routine nelle SCA-NSTE si è dimostrata in grado di determinare un miglioramento dell'outcome clinico<sup>170</sup>, prevalentemente circoscritto ai pazienti con positività dei biomarcatori<sup>171</sup> e con altre caratteristiche di alto rischio (Figura 4). Tuttavia, occorre sottolineare che questi studi sono stati condotti in assenza o con impiego limitato dell'approccio radiale, di DES di nuova generazione e di inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> più potenti, sfociando in un beneficio accentuato nelle popolazioni di pazienti fragili con SCA<sup>172,173</sup>.

## 6.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento

Le attuali raccomandazioni sul timing dell'angiografia e dell'intervento (Figura 4) si basano sulle evidenze discusse dettagliatamente nelle precedenti linee guida sulle SCA-NSTE<sup>158</sup>. In particolare, un intervento tempestivo è risultato associato ad una riduzione dell'ischemia refrattaria o ricorrente e della durata dell'ospedalizzazione<sup>174,175</sup> e sembrerebbe comportare anche una riduzione della mortalità, come riportato più di recente in una metanalisi collaborativa aggiornata di dati individuali sia pubblicati che non pubblicati (per un totale di 5324 pazienti con follow-up mediano di 180 giorni)<sup>176</sup>, dove con l'adozione di una strategia invasiva precoce rispetto ad una strategia invasiva differita in pazienti con SCA-NSTE non selezionati è stato osservato un trend significativo verso una minore mortalità (HR 0.81, IC 95% 0.64-1.03, p=0.088). Il beneficio in termini di sopravvivenza associato alla strategia invasiva precoce sembrava più marcato nelle categorie di pazienti ad alto rischio, quali quelli con elevati livelli dei biomarcatori cardiaci in condizioni basali (HR 0.76, IC 95% 0.58-0.996), affetti da diabete (HR 0.67, IC 95% 0.45-0.99), con un Global Registry of Acute Coronary Events score >140 (HR 0.70, IC 95% 0.52-0.95) e di età ≥75 anni (HR 0.65, IC 95% 0.46-0.93), anche se i test di interazione non hanno raggiunto la significatività statistica.

## 6.3 Modalità di rivascularizzazione

### 6.3.1 Angioplastica coronarica

#### 6.3.1.1 Aspetti tecnici

L'impianto di DES di nuova generazione rappresenta la strategia terapeutica standard anche nei casi in cui la duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) non possa essere mantenuta oltre i 12 mesi post-intervento<sup>173,177-179</sup> (v. sezione 17), così come l'uso dell'accesso radiale è ormai divenuto l'approccio standard<sup>172</sup>. La DAPT è raccomandata per 12 mesi indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, mentre può essere prolungata nei pazienti ad alto rischio ischemico in assenza di eventi emorragici (v. sezione 17). Nel contesto delle SCA-NSTE, non esistono evidenze a supporto di un beneficio aggiuntivo derivante dalla trombectomia nei pazienti sottoposti a PCI<sup>180</sup>. La determinazione della FFR è considerata il "gold standard" per la valutazione funzionale della severità delle lesioni coronariche nelle SCAD ma si è dimostrata fattibile, affidabile, sicura ed efficace anche nei pazienti con SCA-NSTE affetti da malattia multivasale, sebbene resti da definirne più chiaramente il valore prognostico<sup>22,137,181</sup>.

#### 6.3.1.2 Strategie di rivascularizzazione e outcome

Nei pazienti con SCA-NSTE che presentano malattia multivasale bisogna cercare di conseguire la rivascularizzazione completa

di tutte le lesioni significative, stante i risultati vincolanti dei trial che hanno confrontato una strategia di intervento precoce vs differita<sup>171,182,183</sup> e tenuto conto che una rivascularizzazione incompleta si associa ad una prognosi peggiore<sup>131,184</sup>. Inoltre, l'esecuzione di una rivascularizzazione completa in un'unica seduta sembra associarsi ad un miglior outcome clinico rispetto alla PCI stadiata<sup>185</sup>. Il rischio di complicanze procedurali durante PCI, quali IM o danno miocardico, così come di eventi ischemici a lungo termine rimane più elevato nei pazienti con SCA-NSTE rispetto ai pazienti stabili<sup>186,187</sup>. Nei pazienti con SCA sottoposti a PCI, la procedura di rivascularizzazione rappresenta la causa di riospedalizzazione più precoce, più frequente e più costosa<sup>188,189</sup>. In maniera analoga a quanto avviene nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), nei pazienti con SCA-NSTE in shock cardiogeno il trattamento routinario delle lesioni "non culprit" in corso di PCI primaria è dannoso, come documentato dal recente studio CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock) (v. sezione 7.3)<sup>190</sup>.

### 6.3.2 Bypass aortocoronarico

L'intervento di BPAC si rende necessario in circa il 5-10% dei pazienti con SCA-NSTE<sup>191</sup>. Questi pazienti sono una categoria alquanto complessa in considerazione delle caratteristiche di alto rischio che la contraddistinguono se confrontata a quella dei pazienti sottoposti a BPAC elettivo<sup>192</sup>. Non essendo disponibili dati derivati da studi randomizzati, il timing ottimale per il BPAC non in emergenza nei pazienti con SCA-NSTE deve essere stabilito su base individuale. Il rischio potenziale di eventi ischemici correlato ad una terapia antiplastrinica subottimale pre-intervento si attesta al di sotto dello 0.1%, mentre il rischio di complicanze emorragiche nella fase periprocedurale associato alla somministrazione di farmaci antiplastrinici è >10%<sup>193</sup>. Nei pazienti con ischemia in atto o emodinamicamente instabili candidati a BPAC, l'intervento chirurgico deve essere eseguito in emergenza senza essere differito in ragione dell'esposizione alla terapia antiplastrinica.

### 6.3.3 Angioplastica coronarica vs bypass aortocoronarico

Non esistono studi randomizzati di confronto tra PCI vs BPAC specificatamente condotti nel contesto delle SCA-NSTE. Le evidenze disponibili indicano indirettamente che i criteri adottati per guidare la scelta della modalità di rivascularizzazione nei pazienti con SCAD debbano essere applicati anche ai pazienti stabili con SCA-NSTE<sup>100,121,150,194</sup>. In una recente analisi di dati individuali basata sugli studi BEST, PRECOMBAT e SYNTAX nella quale è stato confrontato l'outcome del BPAC vs PCI in 1246 pazienti con SCA-NSTE stabile e malattia multivasale o del tronco comune<sup>194</sup>, l'incidenza a 5 anni dell'outcome primario – un composito di morte, IM o ictus – è risultata significativamente inferiore nel gruppo BPAC rispetto al gruppo PCI (13.4 vs 18%; p=0.036). Le conclusioni di tale metanalisi hanno confermato i principali risultati riportati nei singoli studi esaminati, avallando così il concetto che i principi adottati per la SCAD siano parimenti applicabili anche ai pazienti stabili con SCA-NSTE.

Per i casi complessi, si raccomanda la discussione in Heart Team e l'uso del SYNTAX score<sup>195</sup> tenuto conto della sua capacità predittiva relativamente al rischio di morte, IM e necessità di reintervento nei pazienti con SCA-NSTE e malattia multivasale sottoposti a PCI. Nella particolare categoria di pazienti

diabetici con CAD multivasale, recenti evidenze indicano un maggior beneficio a favore dell'intervento di BPAC rispetto alla PCI<sup>196</sup>.

**Raccomandazioni per la valutazione invasiva e la rivascularizzazione nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti a rischio molto alto di eventi ischemici (Figura 4) è raccomandata la coronarografia d'urgenza (<2 h) <sup>197</sup> .	I	C
Nei pazienti con almeno un criterio di alto rischio (Figura 4) è raccomandata una strategia invasiva precoce (<24 h) <sup>164,174,176</sup> .	I	A
Nei pazienti con almeno un criterio di rischio intermedio (Figura 4) o con sintomi recidivanti è indicata una strategia invasiva (<72 h dalla presentazione) <sup>170,171</sup> .	I	A
Si raccomanda di basare la strategia di rivascularizzazione (PCI ad hoc della lesione culprit/PCI multivasale/BPAC) sulle condizioni cliniche e la presenza di comorbidità, nonché sulla severità della malattia (vale a dire la distribuzione e le caratteristiche angiografiche delle lesioni [SYNTAX score]), secondo gli stessi criteri adottati per le SCAD <sup>c</sup> <sup>194</sup> .	I	B
In presenza di shock cardiogeno, durante PCI primaria non è raccomandata la rivascularizzazione di routine delle lesioni a carico di arterie non correlate all'infarto.	III	B

BPAC, bypass aortocoronarico; PCI, angioplastica coronarica; SCAD, malattia coronarica stabile; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Potenzialmente applicabile ai pazienti stabili con SCA-NSTE.

**6.4 Le lacune nelle evidenze**

Nel contesto delle SCA-NSTE non esistono studi prospettici che abbiano valutato specificatamente la strategia di rivascularizzazione nei pazienti con malattia multivasale. Pertanto, le attuali raccomandazioni per orientare la scelta delle lesioni da trattare e della modalità di trattamento (PCI o BPAC) si basano sulle evidenze ottenute nei pazienti con SCAD o STEMI. Inoltre, resta da definire più chiaramente quale sia il ruolo prognostico della FFR e dell'iwFR nel guidare la procedura di rivascularizzazione miocardica.

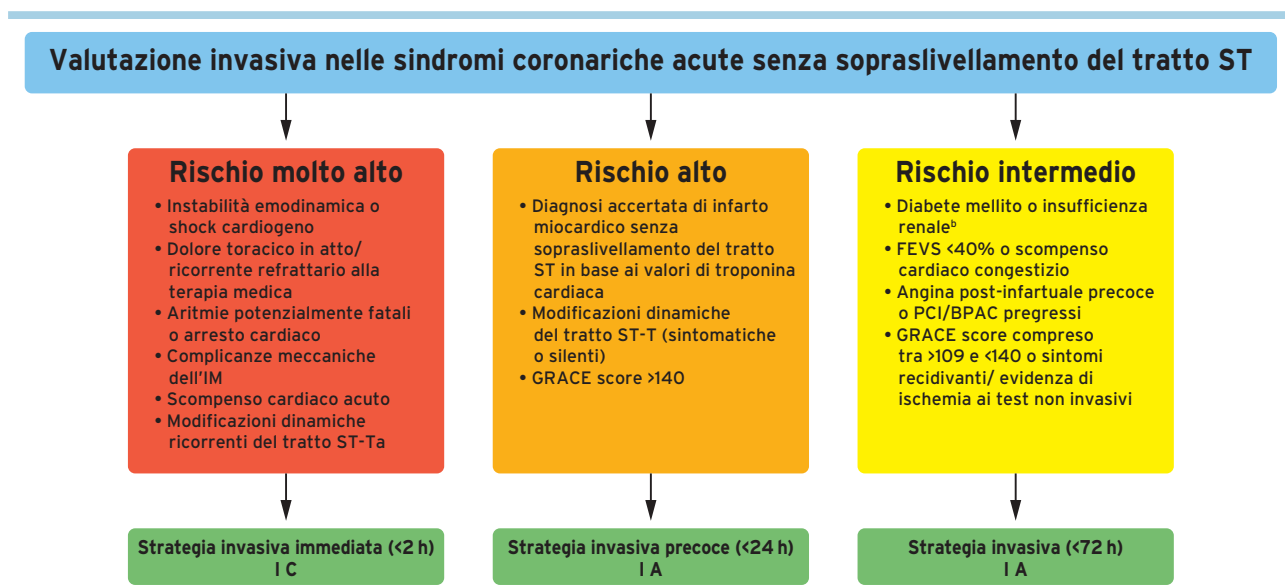
**7. LA RIVASCOLARIZZAZIONE NELL'INFARTO MIOCARDICO CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST**

La rivascularizzazione miocardica nei pazienti con STEMI è stata oggetto di trattazione nelle linee guida ESC 2017 sullo STEMI e, dopo aver revisionato la relativa letteratura, questa Task Force ne convalida la maggior parte delle raccomandazioni<sup>198</sup>.

**7.1 Ritardi di tempo**

Ogni ritardo nell'attuare tempestivamente la terapia ripervasiva influisce in maniera determinante sul trattamento dello STEMI. Per le raccomandazioni dettagliate su tempistiche, organizzazione e gestione preospedaliera si rimanda alle recenti linee guida ESC sullo STEMI (Figura 5)<sup>198</sup>.

Da una recente analisi relativa a 12 675 pazienti con STEMI arruolati nello studio FITT-STEMI (Feedback Intervention and Treatment Times in ST-Elevation Myocardial Infarction) è emerso chiaramente come qualsiasi ritardo abbia un enorme impatto sulla mortalità, in particolar modo nei pazienti con STEMI complicato da shock cardiogeno o ar-



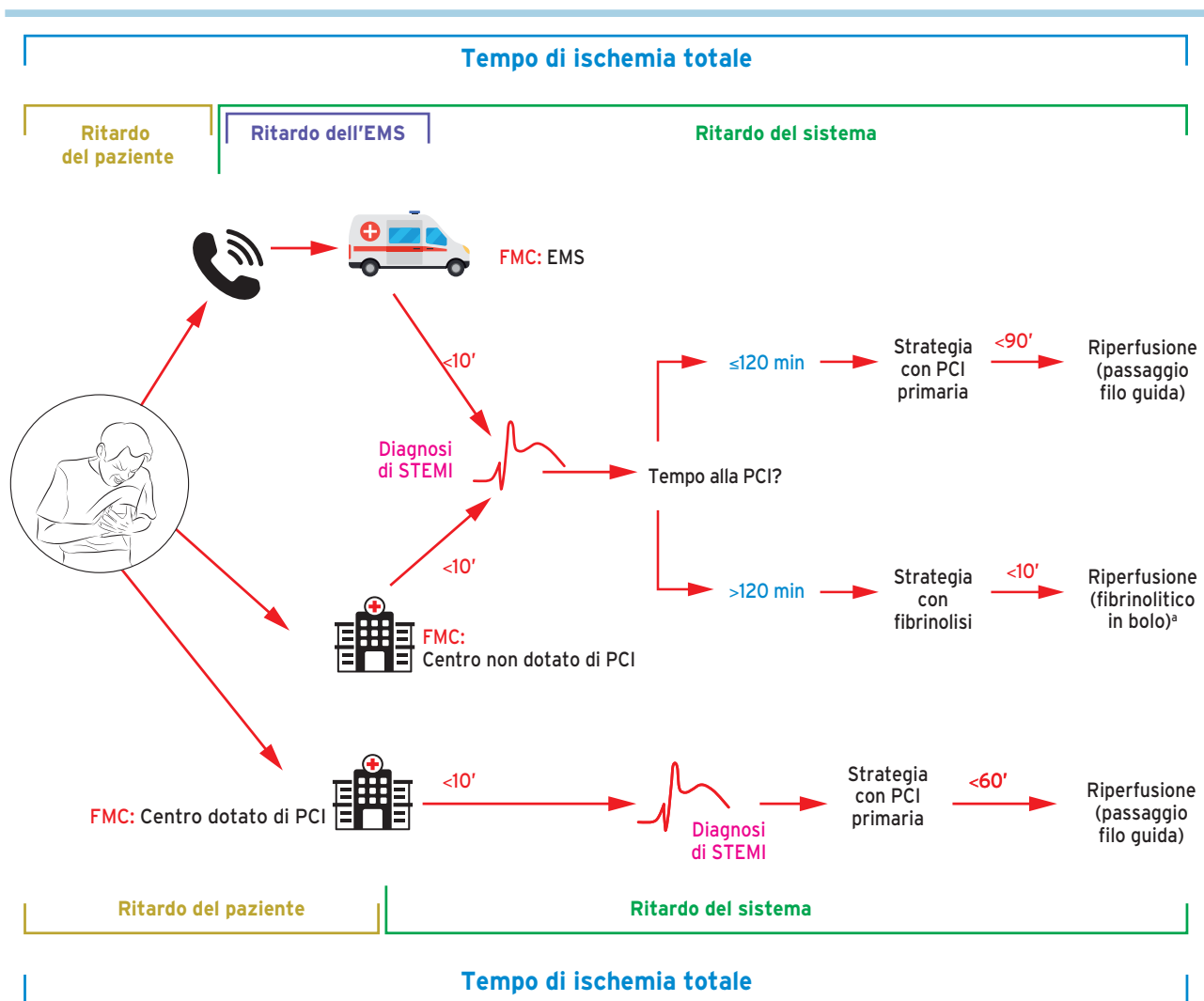
**Figura 4.** Scelta e timing della strategia di trattamento nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) sulla base della stratificazione del rischio iniziale.

BPAC, bypass aortocoronarico; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; IM, infarto miocardico; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Sopraslivellamento del tratto ST marcatamente intermittente.

<sup>b</sup>Velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Basata sulle linee guida ESC 2015 per il trattamento delle SCA-NSTE.



**Figura 5.** Modalità di contatto medico da parte del paziente, componenti del tempo di ischemia e flowchart per la scelta della strategia ripervasiva.

La modalità raccomandata di presentazione del paziente consiste nell'allertare il servizio medico d'emergenza (EMS) (chiamando il numero d'emergenza nazionale: 112 o numero analogo a seconda della regione). Quando la diagnosi di STEMI viene posta in ambito extraospedaliero (dall'EMS) o presso un centro non dotato di PCI, la scelta della strategia ripervasiva si basa sulla stima del tempo che intercorre dalla diagnosi di STEMI alla ripervasiva mediante PCI (*wire crossing*). Per i pazienti che allertano l'EMS i ritardi del sistema si computano a partire dalla chiamata anche se il primo contatto medico (FMC) avviene nel momento in cui l'EMS arriva sul posto.

PCI, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. ' sta per minuti.

<sup>a</sup> I pazienti che ricevono terapia fibrinolitica devono essere trasferiti ad un centro dotato di PCI immediatamente dopo la somministrazione in bolo del fibrinolitico.

resto cardiaco extraospedaliero<sup>199</sup>. In caso di shock senza arresto cardiaco extraospedaliero, un ritardo nel trattamento di 10 min entro 60-180 min dal primo contatto medico (FMC) ha comportato 3.3 decessi in più ogni 100 pazienti sottoposti a PCI e 1.3 decessi in più dopo arresto cardiaco extraospedaliero in assenza di shock cardiogeno. Nei pazienti stabili con STEMI, i ritardi nell'attuare il trattamento si sono rivelati fondamentalmente meno consistenti (0.3 decessi in più ogni 100 pazienti sottoposti a PCI per ogni 10 min di ritardo nei primi 60-180 min dal FMC). Pertanto, i pazienti che traggono maggiori benefici da un'accelerazione di tutti gli step del percorso di cura sono quelli ad alto rischio con STEMI in shock cardiogeno o post-arresto cardiaco extraospedaliero.

## 7.2 Scelta della strategia ripervasiva

La strategia ripervasiva preferenziale è rappresentata dalla PCI primaria, vale a dire dall'intervento percutaneo transcatetere nel contesto di uno STEMI senza precedente fibrinolitici. Tale strategia viene adottata in sostituzione della terapia fibrinolitica nei pazienti colpiti da STEMI laddove possa essere implementata prontamente da operatori esperti in centri ad alto volume di procedure dotati di laboratorio di emodinamica operativo h24/7 giorni<sup>198,200,201</sup>. Viceversa, qualora il paziente non possa essere sottoposto tempestivamente a PCI primaria, deve essere iniziata prima possibile la terapia fibrinolitica. Se l'FMC avviene in ambito extraospedaliero, il fibrinolitico deve essere somministrato prima dell'arrivo in ospedale (es. in ambulanza) (Figura 5)<sup>202-206</sup>, prevedendo

poi il trasferimento del paziente ad un centro dotato di PCI per essere sottoposto ad esame coronarografico di routine, da eseguire immediatamente in caso di PCI di salvataggio quando la terapia fibrinolitica sia stata inefficace o entro 2-24 h dopo la somministrazione in bolo<sup>198</sup>. L'intervento di BPAC in emergenza può trovare indicazione in pazienti selezionati con STEMI che non sono candidabili a PCI.

### 7.3 Angioplastica coronarica primaria

Qui di seguito sono sintetizzati i punti fondamentali per ottimizzare e guidare la PCI primaria.

Durante l'intervento iniziale deve essere trattata sistematicamente l'arteria correlata all'infarto (IRA). I pazienti con CAD diffusa che coinvolge anche vasi distanti dall'IRA hanno una prognosi avversa dopo PCI primaria<sup>207</sup>. Una PCI stadiata nei pazienti con malattia multivasale emodinamicamente stabili costituisce un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza e, nei pazienti con STEMI che presentano malattia multivasale, l'occorrenza di eventi ischemici è stata riportata più frequentemente con la procedura di rivascularizzazione diretta rispetto a quella stadiata<sup>208-210</sup>. Quattro studi principali – PRAMI (Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction)<sup>211</sup>, CvLPRI (Complete Versus Lesion-Only Primary PCI Trial)<sup>212</sup>, DANAMI-3-PRIMULTI (Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: PRImary PCI in MULTivessel Disease)<sup>213</sup> e Compare-Acute<sup>214</sup> – hanno tutti dimostrato un beneficio della rivascularizzazione completa (sia immediata che stadiata) rispetto alla PCI limitata al trattamento dell'IRA nei pazienti con STEMI e malattia multivasale (per i dettagli si rimanda al materiale supplementare disponibile online). In una recente metanalisi di 10 trial, la rivascularizzazione completa è risultata associata a un minor rischio di MACE (RR 0.57, IC 95% 0.42-0.77) per effetto di una riduzione della necessità di rivascularizzazione urgente (RR 0.44, IC 95% 0.30-0.66), senza differenze significative in termini di mortalità (RR 0.76, IC 95% 0.52-1.12) e incidenza di IM (RR 0.54, IC 95% 0.23-1.27)<sup>215</sup>. In tale metanalisi non era stato incluso lo studio Compare-Acute nel quale, alla stregua degli studi precedenti, i benefici derivanti da una rivascularizzazione completa rispetto alla PCI limitata al trattamento dell'IRA erano dati da una minore necessità di reintervento non programmato, a fronte di analoghi tassi di mortalità ed IM con entrambe le strategie<sup>214</sup>.

La maggior parte degli studi depongono a favore dell'esecuzione della rivascularizzazione completa sia nel corso del ricovero indice per STEMI sia nel corso di una successiva riospedalizzazione<sup>215</sup>, tuttavia resta da definire in che modo possano essere identificate le lesioni da trattare in aggiunta alla lesione "culprit" e se la procedura di rivascularizzazione completa debba essere eseguita nell'ambito della stessa seduta o in sedute differite. Inoltre, non esistono evidenze che chiariscano quale sia il timing ottimale della procedura stadiata che, in buona parte degli studi, è stata eseguita nel corso dell'ospedalizzazione indice. Allo stato attuale, nel contesto di uno STEMI senza shock cardiogeno, la PCI multivasale in un'unica seduta deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano stenosi critiche multiple o lesioni altamente instabili (segni angiografici di possibile trombotosi o rottura di placca) e nel caso in cui persistano segni di ischemia malgrado PCI della lesione ritenuta responsabile dello STEMI.

Nel recente studio CULPRIT-SHOCK condotto in pazienti con malattia multivasale e IM acuto complicato da shock cardiogeno, una strategia con PCI circoscritta al trattamento della sola lesione "culprit" con la possibilità di una rivascularizzazione stadiata ha comportato una riduzione dell'incidenza dell'obiettivo composito di morte da ogni causa o insufficienza renale severa a 30 giorni rispetto ad una strategia con PCI multivasale immediata<sup>190</sup>. Tale effetto è stato determinato da una significativa riduzione della mortalità da ogni causa a 30 giorni osservata nel gruppo di pazienti sottoposto a PCI della sola lesione colpevole rispetto alla controparte sottoposta a PCI multivasale immediata (43.3 vs 51.6%; HR 0.84, IC 95% 0.72-0.98, p=0.03). Nell'interpretare tali risultati occorre tenere conto del basso livello di crossover tra un braccio e l'altro dello studio (43/344 pazienti, 12.5%), basato sul giudizio del medico. Alla luce di tali evidenze, la PCI circoscritta al trattamento della sola lesione "culprit" è raccomandata come strategia di default nei pazienti con IM acuto complicato da shock cardiogeno. Per ulteriori dettagli sulla strategia di rivascularizzazione nei pazienti con IM in shock cardiogeno si rimanda al materiale supplementare disponibile online.

Nei pazienti con STEMI, la PCI con impianto di DES (in particolare quelli di ultima generazione) piuttosto che di BMS è più efficace e, pertanto, deve essere considerata la strategia da attuare di default in questa categoria di pazienti, anche quando la DAPT non possa essere proseguita oltre i 12 mesi<sup>177,178,216-218</sup> (v. sezione 16.1.2), privilegiando l'accesso radiale rispetto a quello femorale (v. sezione 16.4).

Due piccoli studi hanno valutato il differimento dell'impianto di stent nella PCI primaria nell'ottica di ridurre il rischio di ostruzione microvascolare e preservare la funzionalità del microcircolo coronarico, giungendo a conclusioni divergenti<sup>219,220</sup>. Più di recente, nello studio di più ampie dimensioni DANAMI 3-DEFER (Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: DEFERred stent implantation in connection with primary PCI), condotto in 1215 pazienti con STEMI randomizzati a stenting differito o a PCI convenzionale, ad un follow-up mediano di 42 mesi non sono state osservate differenze significative fra i due gruppi relativamente all'outcome clinico primario (un composito di morte, IM non fatale o rivascularizzazione delle lesioni ischemiche non responsabili dell'IM), mentre è stato riscontrato un rischio più elevato di TVR con il differimento routinario dell'impianto di stent<sup>221</sup>.

Nel tentativo di migliorare ulteriormente la ripercussione del miocardio e delle coronarie epicardiche è stato proposto di ricorrere alla tromboaspirazione in aggiunta alla PCI primaria, che può essere efficace nel prevenire l'embolizzazione distale di materiale trombotico e di frammenti di placca<sup>222</sup>. Nei due RCT di riferimento, dotati di sufficiente potenza statistica per rilevare la superiorità della tromboaspirazione manuale di routine in confronto alla PCI standard, la strategia di aspirazione routinaria non ha comportato alcun beneficio in termini di outcome clinico, sia nel complesso sia nei sottogruppi di pazienti classificati ad alto rischio trombotico<sup>223-226</sup>. Successivamente, lo studio TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI) ha messo in discussione anche il profilo di sicurezza di tale strategia, riportando un rischio più elevato di ictus<sup>225,227</sup>. L'insieme di questi dati fa sì che l'uso routinario della tromboaspirazione non sia indicato. Nei pazienti ad alto rischio trombotico, il trend osservato

**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA**

verso una minore mortalità cardiovascolare da una parte, e un aumentato rischio di ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) dall'altra, fornisce il razionale su cui intraprendere in futuro ulteriori studi con l'impiego di tecnologie più avanzate di tromboaspirazione in questa specifica categoria ad alto rischio (fermo restando che non è stata evidenziata una significativa interazione all'analisi per sottogruppi)<sup>228</sup>.

**7.4 Angioplastica coronarica dopo trombolisi e in pazienti con diagnosi tardiva**

La PCI di routine eseguita immediatamente dopo trombolisi si è dimostrata vantaggiosa senza che sia stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi (ictus o sanguinamenti maggiori). Sulla base dei risultati dei quattro studi più recenti dove è stato registrato un ritardo medio di 2-6 h tra l'inizio della trombolisi e l'esecuzione dell'esame angiografico, dopo lisi efficace è raccomandabile eseguire la PCI in un arco di tempo compreso tra 2 e 24 h<sup>206,229-231</sup>. In caso di insuccesso della fibrinolisi o quando si riscontri riuclusione o reinfarto con nuovo soprasslivellamento del tratto ST, la coronarografia e la PCI di salvataggio devono essere eseguite nell'immediato<sup>232</sup>. I pazienti che giungono all'osservazione tra le 12 e le 48 h dopo l'insorgenza dei sintomi, anche se non lamentano dolore e sono in condizioni emodinamiche stabili, in teoria possono trarre ancora beneficio da una coronarografia precoce e verosimilmente

dalla PCI<sup>233,234</sup>. Nell'ambito dei pazienti che si presentano con IM manifesto alcuni giorni dopo l'evento acuto, solamente quelli con angina ricorrente o con evidenza di ischemia residua – e di ampio territorio miocardico vitale ai test di imaging non invasivi – possono essere presi in considerazione per essere candidati alla rivascularizzazione in caso di occlusione dell'IRA. Nei pazienti stabili con occlusione dell'IRA dopo IM, la PCI tardiva di routine non conferisce alcun beneficio incrementale rispetto alla sola terapia medica<sup>235</sup>.

**7.5 Le lacune nelle evidenze**

I pazienti sottoposti a PCI primaria traggono beneficio dalla rivascularizzazione completa ma resta da definire quale sia il momento ottimale per il trattamento delle lesioni "non culprit", così come sono necessari ulteriori studi sull'utilizzo della FFR e dell'iwFR per la valutazione di tali lesioni al momento della PCI in acuto. Sono altresì necessari studi mirati a valutare se l'impiego dell'imaging intravascolare per guidare la PCI primaria possa contribuire a migliorare l'outcome nei pazienti con STEMI. Trial futuri condotti con tecnologie più avanzate potranno chiarire meglio il ruolo della tromboaspirazione nei pazienti con caratteristiche di alto rischio come quelli che presentano un elevato carico trombotico<sup>228</sup>.

**Angioplastica coronarica primaria per la riperfusione miocardica nell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST: indicazioni e organizzazione**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Indicazioni</b>		
La terapia riperfusiva è indicata in tutti i pazienti con sintomatologia insorta da meno di 12 h e soprasslivellamento persistente del tratto ST <sup>200,201,236</sup> .	I	A
In assenza di soprasslivellamento del tratto ST, una strategia riperfusiva con PCI primaria è indicata nei pazienti che presentano sospetta sintomatologia ischemica suggestiva di IM associata ad almeno uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• instabilità emodinamica o shock cardiogeno</li> <li>• dolore toracico in atto o recidivante refrattario alla terapia medica</li> <li>• aritmie potenzialmente fatali o arresto cardiaco</li> <li>• complicanze meccaniche dell'IM</li> <li>• scompenso cardiaco acuto</li> <li>• alterazioni dinamiche ricorrenti del tratto ST o dell'onda T, in particolar modo con soprasslivellamento intermittente del tratto ST.</li> </ul>	I	C
Quando eseguibile entro un determinato arco temporale, è raccomandata una strategia con PCI primaria piuttosto che la terapia fibrinolitica <sup>200,201,237,238</sup> .	I	A
Nei pazienti con sintomatologia insorta da oltre 12 h, una strategia con PCI primaria è indicata in presenza di sintomatologia in atto o segni suggestivi di ischemia, instabilità emodinamica o aritmie potenzialmente fatali.	I	C
Una strategia routinaria con PCI primaria deve essere presa in considerazione nei pazienti che giungono all'osservazione molto dopo l'insorgenza dei sintomi (12-48 h) <sup>233,234,239</sup> .	Ila	B
<b>Organizzazione</b>		
Si raccomanda di impostare la gestione preospedaliera dei pazienti con STEMI su network regionali in grado di erogare la terapia fibrinolitica in maniera efficace e tempestiva, sottoponendo a PCI primaria il maggior numero possibile di pazienti <sup>240,241</sup> .	I	B
Si raccomanda che tutti gli EMS, il pronto soccorso, le UTI ed i laboratori di emodinamica abbiano protocolli scritti e aggiornati per la gestione dello STEMI, preferibilmente in condivisione con i network del territorio.	I	C
Si raccomanda che i centri dotati di PCI primaria siano attivi h24/7 giorni e garantiscano l'esecuzione dell'intervento nel più breve tempo possibile <sup>242-244</sup> .	I	B
Si raccomanda che i pazienti trasferiti ad un centro dotato di PCI primaria siano inviati direttamente al laboratorio di emodinamica senza passare per il pronto soccorso e l'UTI/UTIC <sup>245-247</sup> .	I	B

EMS, servizio medico d'emergenza; IM, infarto miocardico; PCI, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; UTI, unità di terapia intensiva; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### Angioplastica coronarica primaria per la ripercussione miocardica nell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST: aspetti procedurali (strategia e tecnica)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Strategia</b>		
Nei pazienti con malattia multivasale, prima della dimissione ospedaliera deve essere presa in considerazione la rivascolarizzazione routinaria delle lesioni non-IRA <sup>211-214</sup> .	IIa	A
Nei pazienti con ischemia in atto che presentano un'estesa area miocardica a rischio, l'intervento di BPAC deve essere preso in considerazione quando non può essere eseguita la PCI dell'IRA.	IIa	C
Nei pazienti in shock cardiogeno, la rivascolarizzazione routinaria delle lesioni non-IRA durante PCI primaria non è raccomandata <sup>190</sup> .	III	B
<b>Tecnica</b>		
L'uso routinario della tromboaspirazione non è raccomandato <sup>223-226,228</sup> .	III	A

BPAC, bypass aortocoronarico; IRA, arteria correlata all'infarto; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 8. RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

### 8.1 Scompensamento cardiaco cronico

#### 8.1.1 Raccomandazioni per la rivascolarizzazione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco cronico

La procedura di rivascolarizzazione coronarica è superiore alla sola terapia medica nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti con SC di origine ischemica ed è raccomandata nella pratica clinica<sup>81,248</sup>, ma resta da definire quale sia la strategia ottimale. La scelta tra BPAC e PCI deve essere fatta dall'Heart Team sulla base di un'accurata valutazione delle condizioni cliniche del paziente e dell'anatomia coronarica, della completezza attesa della rivascolarizzazione (v. sezione 5.3.1.3) e della presenza di vitalità miocardica, concomitanti valvulopatia e comorbilità. Le considerazioni sulla necessità di eseguire i test per la ricerca di miocardio vitale prima della rivascolarizzazione sono riportate nella sezione 3.

Dati derivati da trial clinici randomizzati di confronto tra rivascolarizzazione e terapia medica sono disponibili solamente per l'intervento di BPAC nell'ambito dello studio STICH<sup>81</sup>. In un'analisi di questo studio i pazienti con disfunzione VS (FEVS  $\leq 35\%$ ) sottoposti a BPAC hanno mostrato tassi di mortalità accettabili a 30 giorni (5.1%)<sup>249</sup>. Dallo STICH Extended Study (STICHES) con follow-up a più lungo termine è emerso un beneficio significativo in termini di sopravvivenza conferito dal BPAC in combinazione con la terapia medica rispetto alla sola terapia medica nel corso di un periodo di 10 anni<sup>81</sup>.

Non esistono al momento trial clinici randomizzati che abbiano confrontato la PCI con la terapia medica in pazienti affetti da SC con ridotta FE (HFrEF). A questo si aggiunge che i pazienti con SC severo sono stati sempre esclusi dai trial randomizzati di confronto tra BPAC e PCI. In un registro prospettico che ha incluso 4616 pazienti con malattia multivasale e HFrEF severo, il confronto mediante "propensity score matching" ha evidenziato tassi di sopravvivenza simili (ad un follow-up medio di 2.9 anni) tra PCI (con impianto

di EES) ed intervento BPAC<sup>250</sup>. La PCI è risultata associata ad un rischio più elevato di IM, specialmente nei pazienti con rivascolarizzazione incompleta, e di necessità di reintervento, mentre il BPAC è risultato associato ad un rischio più elevato di ictus. Le conclusioni dello studio sono state che la PCI multivasale può rappresentare una valida alternativa nei pazienti con SC quando sia possibile ottenere una rivascolarizzazione completa. Una revisione sistematica degli studi che hanno confrontato la rivascolarizzazione con la terapia medica in pazienti con FE  $\leq 40\%$  ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità sia con il BPAC (HR 0.66, IC 95% 0.61-0.72,  $p < 0.001$ ) che con la PCI (HR 0.73, IC 95% 0.62-0.85,  $p < 0.001$ ) rispetto alla terapia medica, anche se tali risultati sono limitati dalla natura prevalentemente osservazionale degli studi presi in esame e dal fatto che non erano disponibili informazioni sulla completezza della rivascolarizzazione<sup>248</sup>.

Un recente studio osservazionale ha valutato l'outcome con PCI o BPAC in presenza di CAD multivasale e disfunzione VS in 1738 pazienti diabetici "propensity-matched"<sup>251</sup>. Alla stregua dei risultati ottenuti in assenza di disfunzione VS, l'intervento di BPAC rispetto alla PCI è risultato associato ad un rischio significativamente più basso di MACE, inclusa una riduzione significativa della mortalità. Le curve degli eventi divergevano già durante il primo anno e rimanevano tali fino a 12 anni.

La PCI deve essere presa in considerazione nei pazienti anziani non affetti da diabete nei quali possa essere conseguita una rivascolarizzazione completa, mentre l'intervento di BPAC è da preferirsi nei soggetti più giovani con CAD più esteso o in quelli diabetici. Nei pazienti con diabete e disfunzione VS moderata-severa (FE  $< 50\%$ ), il BPAC si associa ad una migliore sopravvivenza a lungo termine e ad una minore incidenza di MACCE<sup>250,251</sup>.

#### 8.1.2 Ricostruzione ventricolare sinistra e resezione dell'aneurisma

La procedura di ricostruzione chirurgica del ventricolo (SVR) ha l'obiettivo di ripristinare una geometria fisiologica restituendo al ventricolo sinistro una forma ellittica attraverso la resezione della cicatrice e la ricostruzione della parete del ventricolo sinistro su di un modello di dimensioni predefinite. L'aneurismectomia ventricolare si prefigge di rimuovere il tessuto fibroso cicatriziale nei casi di severa dilatazione, le formazioni trombotiche o le fonti di aritmie ventricolari potenzialmente fatali.

Nello studio STICH non sono state osservate differenze nell'outcome primario (mortalità totale od ospedalizzazione per cause cardiache) tra i pazienti randomizzati a BPAC e quelli randomizzati a BPAC in combinazione con SVR<sup>252</sup>. Le analisi per sottogruppi dei pazienti con dilatazione VS meno accentuata ed una migliore FEVS hanno evidenziato un beneficio a favore della SVR<sup>253</sup>. Nello studio STICH un volume telesistolico VS indicizzato  $\leq 70$  ml/m<sup>2</sup> dopo intervento combinato di BPAC e SVR è risultato associato ad una migliore sopravvivenza rispetto al solo BPAC<sup>252,254</sup>. In centri di provata esperienza, la SVR può essere eseguita contestualmente all'intervento di BPAC quando i sintomi di SC siano predominanti rispetto a quelli anginosi e quando sia presente tessuto cicatriziale e moderato rimodellamento VS.

TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

**Raccomandazioni per la rivascularizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ≤35%)**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
La rivascularizzazione miocardica è raccomandata nei pazienti con disfunzione sistolica VS severa e malattia coronarica considerati idonei all'intervento <sup>81,250</sup> .	I	B
Nei pazienti con malattia multivasale ed un rischio operatorio accettabile, quale strategia di rivascularizzazione primaria è raccomandato l'intervento di BPAC <sup>68,81,248,255</sup> .	I	B
Nei pazienti con malattia mono- o bivasale nei quali possa essere conseguita una rivascularizzazione completa, in alternativa all'intervento di BPAC deve essere presa in considerazione la PCI.	Ila	C
Nei pazienti con malattia trivasale deve essere presa in considerazione la PCI previa valutazione da parte dell'Heart Team dell'anatomia coronarica del paziente, della completezza attesa della rivascularizzazione e della presenza di diabete e comorbilità.	Ila	C
Nei pazienti in classe NYHA I/IV, con aneurisma VS di grosse dimensioni, con ampie formazioni trombotiche o quando l'aneurisma inneschi aritmie, contestualmente all'intervento di BPAC deve essere presa in considerazione l'esecuzione dell'aneurismectomia VS.	Ila	C
In pazienti selezionati trattati presso centri di provata esperienza, contestualmente all'intervento di BPAC può essere presa in considerazione la ricostruzione chirurgica del ventricolo sinistro <sup>252-254,256,257</sup> .	Ilb	B

BPAC, bypass aortocoronarico; NYHA, New York Heart Association; PCI, angioplastica coronarica; VS, ventricolare sinistra/o.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

**8.2 Scompenso cardiaco acuto e shock cardiogeno**

L'ischemia miocardica acuta che si sviluppa nel contesto di un IMA rappresenta l'evento più frequente che sottende lo shock cardiogeno nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione percutanea. Altre cause precipitanti sono date dall'insorgenza di complicanze meccaniche, quali insufficienza mitralica severa dovuta a rottura dei muscoli papillari, difetti del setto interventricolare o rottura della parete libera.

**8.2.1 Rivascularizzazione**

Nello studio SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock), i pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno sottoposti a rivascularizzazione d'emergenza con BPAC o PCI hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine rispetto ai pazienti trattati inizialmente con terapia medica intensiva. Nel gruppo di pazienti randomizzati a rivascularizzazione è stata documentata una mortalità per tutte le cause a 6 mesi più bassa rispetto al gruppo di pazienti che aveva ricevuto la sola terapia medica (50.3 vs 63.1%; RR 0.80, IC 95% 0.65-0.98, p=0.03)<sup>258</sup>.

La strategia di rivascularizzazione da adottare nei pazienti con shock cardiogeno e malattia multivasale è riportata nella sezione 7.

Una sottoanalisi dello studio SHOCK, nella quale sono stati posti a confronto i pazienti trattati con BPAC vs PCI, ha dimostrato analoghi tassi di sopravvivenza fra i due sottogruppi<sup>259</sup>. I pazienti sottoposti a BPAC erano più frequentemente

affetti da diabete (48.9 vs 26.9%; p=0.02), CAD trivasale (80.4 vs 60.3%; p=0.03) e malattia del tronco comune (41.3 vs 13.0%; p=0.001). I risultati di questo confronto non randomizzato indicano che l'intervento di BPAC deve essere preso in considerazione nei pazienti con shock cardiogeno che presentano un'anatomia coronarica idonea, in particolar modo quando la PCI non possa essere eseguita con successo.

**8.2.2 Supporto meccanico al circolo**

I dispositivi di MCS a breve termine attualmente disponibili comprendono il contropulsatore aortico (IABP), i sistemi veno-arteriosi di ossigenazione extracorporea a membrana (VA-ECMO) ed i sistemi di assistenza ventricolare sinistra ad inserzione percutanea (pLVAD). Il supporto circolatorio meccanico può essere preso in considerazione nei casi di shock cardiogeno refrattario a seconda dell'età del paziente, delle comorbilità, dello stato funzionale neurologico e delle prospettive di sopravvivenza e di qualità della vita a lungo termine.

**8.2.2.1 Contropulsazione aortica**

L'IABP è un dispositivo poco costoso che può essere facilmente applicato e rimosso, in grado di aumentare moderatamente la gittata cardiaca e la perfusione coronarica e cerebrale riducendo così il sovraccarico ventricolare. Nello studio randomizzato IABP-SHOCK II (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) (600 pazienti) condotto in pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno, l'impiego dell'IABP non ha determinato alcuna riduzione della mortalità a 30 giorni, né un beneficio a lungo termine<sup>260,261</sup>. Una recente revisione Cochrane relativa a 7 trial per un totale di 790 pazienti ha evidenziato come l'IABP sembrerebbe esercitare un effetto positivo su alcuni parametri emodinamici ma senza alcun beneficio in termini di sopravvivenza<sup>262</sup>. Pertanto, l'uso routinario dell'IABP non è raccomandato nei pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno.

**8.2.2.2 Ossigenazione a membrana extracorporea**

Gli attuali sistemi di VA-ECMO, anche noti come sistemi di supporto extracorporeo alle funzioni vitali (ECLS), rappresentano un'evoluzione della tecnologia del bypass cardiopolmonare; essi decomprimono il sistema venoso, aumentano la perfusione coronarica, cerebrale e periferica e forniscono anche un apporto supplementare di ossigeno. Quando utilizzati per via percutanea, non consentono la decompressione ventricolare comportando un aumento del postcarico VS.

Nei pazienti in arresto cardiaco, le evidenze derivate da studi osservazionali hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza dopo trattamento con VA-ECMO<sup>263</sup> e, rispetto alla contropulsazione aortica, il sistema di VA-ECMO è risultato più efficace nel garantire un livello superiore di supporto cardiocircolatorio<sup>264,265</sup>. Inoltre, in una metanalisi di studi osservazionali che hanno incluso pazienti in shock cardiogeno dopo SCA, l'uso del VA-ECMO è risultato associato ad una sopravvivenza a 30 giorni del 33% più elevata rispetto all'IABP (IC 95% 14-52%, p<0.001; numero necessario di pazienti da trattare [NNT] 13)<sup>263</sup>, ma occorre sottolineare che gli studi presi in esame comprendevano piccole casistiche e non erano randomizzati.

**8.2.2.3 Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra ad inserzione percutanea**

La maggior parte dell'esperienza clinica con gli attuali pLVAD è circoscritta all'impiego di due tipi di dispositivi: (1) la pompa

microassiale Impella per via transaortica, che riduce direttamente il carico del ventricolo sinistro con un incremento di portata di 2.5-5 l/min, e (2) la pompa centrifuga TandemHeart, che riduce il carico del ventricolo sinistro mediante l'inserimento di una cannula in atrio sinistro con accesso transsettale.

Una recente metanalisi sui sistemi di MCS nello shock cardiogeno, nella quale sono stati inclusi 4 trial randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei pLVAD a confronto con l'IABP, ha documentato una analoga mortalità a breve termine malgrado fosse stato rilevato un beneficio iniziale sulla pressione arteriosa e la perfusione periferica sulla base dei livelli sierici di lattato<sup>266</sup>. In tutti gli studi, l'uso dei pLVAD è risultato associato a tassi più elevati di sanguinamento dal sito di accesso vascolare e ad una incidenza significativamente maggiore di ischemia critica degli arti. Outcome simili sono stati riportati in un RCT su pazienti ad alto rischio con disfunzione VS sottoposti a PCI, in cui l'impiego di pLVAD vs IABP ha comportato una simile incidenza di eventi avversi maggiori a 30 giorni<sup>267</sup>.

In conclusione, le evidenze ad oggi disponibili sui pLVAD sono ancora insufficienti per poterne raccomandare l'impiego clinico nel contesto dello shock cardiogeno.

#### 8.2.2.4 Dispositivi di assistenza ventricolare sinistra impiantati chirurgicamente

Sono disponibili solamente pochi dati sul trattamento con dispositivi di assistenza VS (LVAD) impiantati chirurgicamente nei pazienti con IMA e shock cardiogeno. In un registro multicentrico, i pazienti con IMA trattati con LVAD, nonostante presentassero condizioni di criticità più gravi prima dell'impianto, hanno mostrato un outcome simile a quello di altre popolazioni che avevano ricevuto lo stesso dispositivo<sup>268</sup>.

La Figura 6 illustra un algoritmo per la gestione del paziente con shock cardiogeno.

### 8.3 Le lacune nelle evidenze

Non esistono RCT che abbiano confrontato la rivascularizzazione con PCI vs BPAC nei pazienti con SC.

Ci sono poche evidenze sul ruolo dei sistemi di MCS nei pazienti in shock cardiogeno a confronto con la terapia standard.

#### Raccomandazioni per la gestione dei pazienti con shock cardiogeno

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto o con SCA complicata da shock cardiogeno è indicata la coronarografia d'emergenza <sup>258,269</sup> .	I	B
Nei pazienti con shock cardiogeno secondario a STEMI o SCA-NSTE, indipendentemente dal tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi, è indicata la PCI d'emergenza della lesione "culprit" in caso di anatomia coronarica idonea all'intervento <sup>258</sup> .	I	B
Nei pazienti con shock cardiogeno è raccomandato l'intervento di BPAC d'emergenza in caso di anatomia coronarica non idonea alla PCI <sup>258</sup> .	I	B
Nei pazienti emodinamicamente instabili è indicato il trattamento chirurgico d'emergenza o transcateretere delle complicanze meccaniche della SCA in base alle decisioni dell'Heart Team.	I	C
In pazienti selezionati con SCA e shock cardiogeno può essere preso in considerazione il supporto meccanico al circolo a breve termine a seconda dell'età del paziente, delle comorbidità, dello stato funzionale neurologico e delle prospettive di sopravvivenza e di qualità della vita a lungo termine.	IIb	C
Nei pazienti con shock cardiogeno secondario a SCA non è raccomandato l'uso routinario dell'IABP <sup>260-262</sup> .	III	B

BPAC, bypass aortocoronarico; IABP, contropulsatore aortico; PCI, angioplastica coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

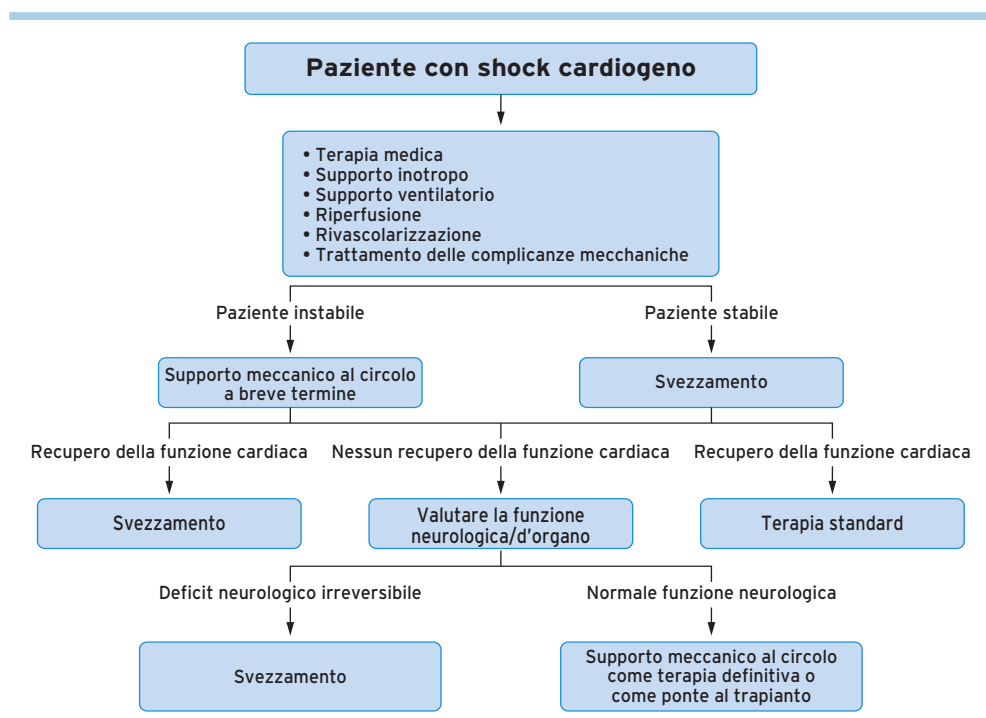


Figura 6. Algoritmo per la gestione del paziente con shock cardiogeno

## 9. LA RIVASCOLARIZZAZIONE NEI PAZIENTI DIABETICI

I pazienti affetti da diabete mellito hanno una prevalenza più elevata di CAD che si sviluppa spesso già in età giovanile, comportando una prognosi sensibilmente peggiore rispetto ai pazienti senza diabete<sup>270</sup>. I pazienti diabetici con IM hanno una prognosi più sfavorevole, specie se necessitano di terapia insulinica, e la presenza di diabete amplifica il rischio di qualsiasi evento cardiovascolare<sup>271</sup>. Il 25-30% dei pazienti ricoverati per SCA e fino al 40% di quelli sottoposti a BPAC sono diabetici<sup>272</sup>.

Il pattern anatomico della CAD nei pazienti diabetici influisce molto sulla prognosi e sull'esito della rivascolarizzazione. Studi angiografici hanno documentato che i pazienti diabetici sono colpiti più facilmente da malattia del tronco comune o da CAD multivasale, spesso con estensione della coronaropatia ai vasi periferici, di più piccole dimensioni<sup>273</sup>. Inoltre, nei pazienti diabetici si osserva un carico aterosclerotico più marcato e un maggior numero di placche ricche di lipidi suscettibili di rottura<sup>274,275</sup>, mentre in quelli con angina instabile si riscontrano più frequentemente placche fissurate e trombi intracoronarici<sup>276</sup>. I pazienti diabetici sottoposti a rivascolarizzazione mediante PCI o BPAC sono più esposti al rischio di danno renale rispetto ai pazienti senza diabete.

### 9.1 Evidenze sulla rivascolarizzazione miocardica

Le indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica nei pazienti diabetici sono le stesse di quelle previste per i pazienti senza diabete (v. sezioni 5, 6 e 7). In una metanalisi di 9 RCT per un numero complessivo di 9904 pazienti con SCA, non è stata evidenziata un'interazione tra la presenza o meno di diabete e il beneficio conferito dal trattamento invasivo e dalla rivascolarizzazione<sup>277</sup>. Inoltre, la riduzione del rischio assoluto è risultata più elevata nei diabetici rispetto ai non diabetici. Alla stregua di quanto documentato nei pazienti senza diabete, l'impatto negativo di una rivascolarizzazione incompleta è stato dimostrato anche nei pazienti diabetici dallo studio BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)<sup>278</sup>.

I risultati degli studi randomizzati che hanno valutato la procedura di rivascolarizzazione nei pazienti diabetici sono riportati nella Tabella 5 supplementare.

### 9.2 Tipo di rivascolarizzazione miocardica

La scelta della strategia ottimale di rivascolarizzazione miocardica nei pazienti diabetici o affetti da CAD multivasale deve essere ponderata attentamente e le relative raccomandazioni sono riportate nella sezione 5.

#### 9.2.1 Trial clinici randomizzati

Lo studio FREEDOM ha confrontato la rivascolarizzazione elettiva con BPAC o PCI con impianto di DES di prima generazione (94%) in 1900 pazienti diabetici (pari al 6% della popolazione sottoposta a screening) affetti da CAD multivasale ma senza malattia del tronco comune<sup>150</sup>. L'endpoint primario di morte da ogni causa, IM non fatale o ictus a 5 anni si è verificato nel 26.6% dei pazienti del gruppo PCI vs il 18.7% dei pazienti del gruppo BPAC (differenza assoluta 7.9%, IC 95% 3.3-12.5%,  $p=0.005$ ). I tassi di mortalità (16.3% nel gruppo PCI vs 10.9% nel gruppo BPAC, differenza assoluta 5.4%, IC 95% 1.5-9.2%,  $p=0.049$ ) e IM (13.9% nel gruppo PCI vs 6.0% nel gruppo BPAC,  $p<0.001$ ) sono risultati più elevati

nel gruppo PCI, contrariamente all'incidenza di ictus che è risultata più bassa (2.4 vs 5.2%;  $p=0.03$ ). Sempre nello studio FREEDOM, a 5 anni di follow-up i pazienti diabetici in terapia insulinica hanno mostrato un'incidenza di eventi più elevata ma non è stata evidenziata una significativa interazione tra il trattamento e la necessità di terapia insulinica relativamente all'endpoint primario ( $p$  per interazione  $=0.40$ ), anche dopo aggiustamento per il SYNTAX score: l'NNT per prevenire un evento con BPAC vs PCI è stato pari a 12.7 per i pazienti in terapia insulinica vs 13.2 per quelli che non ricevevano terapia insulinica<sup>279</sup>.

Lo studio VACARDS (Veterans Affairs Coronary Artery Revascularization in Diabetes Study) ha confrontato l'intervento di BPAC con la PCI in pazienti diabetici con CAD diffusa negli Stati Uniti<sup>154</sup>. Sebbene siano stati randomizzati solamente 198 pazienti diabetici a causa dell'interruzione precoce dello studio, il rischio combinato di morte o IM non fatale è stato del 18.4% nel braccio BPAC e del 25.3% nel braccio PCI (HR 0.89, IC 95% 0.47-1.71,  $p<0.05$ )<sup>154</sup>.

Nello studio CARDIa (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), che ha incluso 510 pazienti diabetici con CAD monovasale complessa o CAD multivasale randomizzati a BPAC o a PCI con impianto di BMS o DES ed uso routinario di abciximab<sup>156</sup>, non sono state osservate differenze tra le due modalità di rivascolarizzazione relativamente all'endpoint primario ad 1 anno costituito da un composito di morte, IM o ictus, anche se lo studio non era dotato di sufficiente potenza statistica per rilevare tali differenze. Tuttavia, la necessità di reintervento si è verificata più frequentemente nei pazienti trattati con PCI ( $p<0.001$ )<sup>156</sup>.

Nel gruppo di 452 pazienti diabetici con CAD multivasale arruolati nello studio SYNTAX, sebbene non siano state rilevate differenze nell'endpoint composito di sicurezza rappresentato da morte per tutte le cause, ictus e IM a 5 anni di follow-up<sup>155</sup>, il rischio di reintervento (HR 2.01, IC 95% 1.04-3.88,  $p<0.001$ ) è risultato significativamente più elevato nei pazienti diabetici trattati con PCI rispetto a quelli sottoposti a BPAC<sup>155,275</sup>, con tassi di reintervento post-PCI più elevati nel terzile del SYNTAX score a basso rischio ( $\leq 22$ ) (38.5 vs 18.5%,  $p=0.014$ ) e a rischio intermedio (23-33) (27 vs 13.4%,  $p=0.049$ ). Ulteriori analisi condotte in pazienti in terapia ipoglicemizzante orali o in terapia insulinica hanno riportato una incidenza più elevata di MACCE post-PCI con entrambi i trattamenti (rispettivamente PCI vs BPAC: 40.4 vs 26.4%,  $p=0.022$  e 56.2 vs 32.6%,  $p=0.002$ ). Nei pazienti insulino-dipendenti sottoposti a PCI sono stati riportati anche tassi più elevati di mortalità per cause cardiache (18.8 vs 7.1%,  $p=0.023$ ).

Nello studio SYNTAX, all'analisi multivariata che includeva il SYNTAX score, la presenza di diabete non è risultata un predittore indipendente dell'outcome<sup>127</sup> e, di conseguenza, non è stata compresa fra le otto variabili di cui si compone il SYNTAX 2 score e che influiscono sulla scelta della modalità di rivascolarizzazione più appropriata<sup>127</sup>. Dati contrastanti sono emersi da un'analisi condotta su dati individuali di 6081 pazienti sottoposti a stenting (con DES di nuova generazione nel 75% dei casi) e stratificati sulla base del SYNTAX score e della presenza o meno di diabete<sup>157</sup>. All'analisi di regressione di Cox aggiustata per le variabili prognostiche basali, sia il SYNTAX score che la presenza di diabete sono risultati associati al rischio di MACE (rispettivamente  $p<0.001$  e  $p=0.0028$ ). A 2 anni di follow-up, i pazienti diabetici hanno mostrato una incidenza più elevata di MACE (HR 1.25, IC 95% 1.03-1.53,

$p=0.026$ ) e di TVR ma analoghi tassi di mortalità e IM rispetto ai pazienti non affetti da diabete<sup>157</sup>.

Nello studio BEST, nei pazienti diabetici trattati con PCI è stata riportata una maggiore incidenza dell'endpoint primario costituito da morte, IM o TVR rispetto ai pazienti sottoposti a BPAC (EES:  $n=177$ ; BPAC:  $n=186$ ) (19.2 vs 9.1%,  $p=0.007$ ) (v. sezione 5)<sup>105</sup>.

### 9.2.2 Metanalisi di confronto tra bypass aortocoronarico e angioplastica coronarica in pazienti diabetici

In una metanalisi di confronto tra PCI con uso di DES di prima generazione e BPAC in pazienti diabetici con CAD multivasale – limitata a soli 4 RCT per un totale di 3052 pazienti –, la rivascularizzazione mediante impianto di DES di prima generazione ha comportato un rischio più elevato di morte e IM (RR 1.51, IC 95% 1.09-2.10;  $p<0.01$ ) ma un rischio più basso di ictus (2.3 vs 3.8%; RR 0.59, IC 95% 0.39-0.90;  $p<0.01$ )<sup>152</sup>. Ad un'analisi di sensibilità, la superiorità del BPAC rispetto alla PCI con uso di DES di prima generazione relativamente all'incidenza di MACCE è risultata più marcata nei pazienti con elevato SYNTAX score. Di contro, in una "network" metanalisi il beneficio conferito dall'intervento di BPAC in termini di sopravvivenza sembrava annullarsi quando la PCI veniva eseguita utilizzando gli EES<sup>151</sup>, anche se tale osservazione non ha trovato conferma in una successiva metanalisi dove è stato effettuato un confronto diretto tra uso di EES e BPAC nello specifico sottogruppo di pazienti arruolati nello studio BEST<sup>153</sup>.

In una metanalisi collaborativa di dati individuali raggruppati relativa a 11518 pazienti con CAD multivasale o malattia del tronco comune randomizzati ad intervento di BPAC o a PCI è stata riscontrata una differenza significativa nella mortalità da ogni causa (9.2% post-BPAC vs 11.2% post-PCI,  $p=0.0038$ ), particolarmente evidente nei pazienti diabetici (10.7 vs 15.7%,  $p=0.0001$ ) ma non in quelli senza diabete (8.4 vs 8.7%,  $p=0.81$ ) ( $p$  per interazione = 0.0077)<sup>124</sup>. Risultati simili sono stati riportati nel gruppo di 7040 pazienti con CAD multivasale ( $p$  per interazione = 0.0453), mentre l'interazione con lo stato diabetico è risultata non significativa nei 4478 pazienti con malattia del tronco comune ( $p$  per interazione = 0.13).

Una recente analisi di popolazione ha confermato i benefici derivanti dal BPAC rispetto alla PCI in pazienti diabetici colpiti da SCA<sup>196</sup>. Di conseguenza le evidenze disponibili continuano ad essere a favore dell'intervento di BPAC quale modalità di rivascularizzazione da prediligere nei pazienti con malattia multivasale e diabete. Nei pazienti con comorbilità che incrementano il rischio operatorio, la scelta del tipo di rivascularizzazione dovrà basarsi sulla valutazione multidisciplinare del rischio individuale.

### 9.3 Rivascularizzazione mediante angioplastica coronarica

Per le motivazioni sopra esposte, la PCI in presenza di diabete è molto più complessa rispetto a quando non sussista tale condizione. Cionondimeno, indipendentemente dallo stato diabetico, devono essere applicati gli stessi principi riportati nella sezione 16, utilizzando i DES di nuova generazione come strategia di default.

### 9.4 Terapia farmacologica antitrombotica

Nell'attuale contesto di utilizzo degli inibitori orali del recettore P2Y<sub>12</sub>, non esistono indicazioni che depongano per l'ado-

zione di una differente terapia farmacologica antitrombotica nei pazienti con o senza diabete che devono essere sottoposti a procedura di rivascularizzazione. Per i relativi dettagli si rimanda alla sezione 17.

### 9.5 Metformina

In linea di massima la somministrazione di metformina si associa ad un aumentato rischio di acidosi lattica e di deterioramento della funzionalità renale connesso con l'impiego dei mezzi di contrasto iodati<sup>280</sup>. Pertanto, in caso di procedura elettiva, avendo la metformina un'emivita plasmatica di 6.2 h<sup>280</sup>, il farmaco deve essere sospeso per 48 h prima di eseguire l'esame angiografico o la PCI e ripreso dopo 48 h. Tuttavia, l'esperienza clinica indica che nei pazienti in trattamento con metformina il rischio reale di acidosi lattica è molto contenuto e che valutare la funzionalità renale dopo l'esame angiografico ed interromperne la somministrazione in caso di deterioramento della funzione renale può essere un'opzione accettabile<sup>280</sup>. In presenza di insufficienza renale, invece, la metformina deve essere sospesa prima della procedura. Un'accurata identificazione dell'insorgenza di acidosi lattica da metformina basata sul riscontro di un pH arterioso  $<7.35$  e livelli ematici di lattato  $>5$  mmol/l (45 mg/dl) insieme al rilievo di concentrazioni plasmatiche di metformina dosabili devono indurre ad iniziare il trattamento emodialitico.

### Raccomandazione per i pazienti in trattamento con metformina

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti che hanno assunto metformina poco prima dell'esame angiografico si raccomanda di valutare la funzionalità renale e, in caso di deterioramento, di sospendere la somministrazione.	I	C

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 9.6 Le lacune nelle evidenze

Anche quando la procedura di rivascularizzazione è stata eseguita con successo e indipendentemente dalla modalità di rivascularizzazione adottata, i pazienti diabetici rimangono ad elevato rischio di eventi durante il follow-up. Sono quindi necessari studi volti ad identificare nuove terapie che contrastino la progressione della malattia vascolare in questa coorte ad alto rischio.

## 10. LA RIVASCOLARIZZAZIONE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

### 10.1 Evidenze su cui si basano le indicazioni alla rivascularizzazione e le raccomandazioni

Per la rivascularizzazione miocardica nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), cioè di stadio 3 o superiore secondo la classificazione della National Kidney Foundation, si rimanda alle precedenti linee guida ESC/EACTS del 2014. Dopo aver effettuato una revisione della letteratura più recente, questa Task Force non ha riscontrato evidenze tali da giustificare un aggiornamento. Una recente analisi *post hoc* dello studio SYNTAX condotta in pazienti con IRC ha confermato i principi ai quali attenersi per indirizzare i pazienti a trattamento con PCI o ad intervento di BPAC<sup>281</sup>, come riportato nella sezione 5 di questo documento.

## 10.2 Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

Il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto (CIN) dipende da fattori correlati al paziente, quali la presenza di IRC, diabete mellito, SC congestizio, instabilità emodinamica, ridotto volume plasmatico, sesso femminile, età avanzata, anemia e sanguinamento perioperatorio, dal tipo e dal volume di mezzo di contrasto somministrato<sup>282-288</sup>. Il rischio di CIN aumenta in maniera significativa quando il rapporto tra il volume totale di mezzo di contrasto (in ml) e la velocità di filtrazione glomerulare (in ml/min) è superiore a 3.7<sup>287,288</sup>.

Un'adeguata idratazione rimane il presidio fondamentale per la prevenzione della CIN<sup>289-294</sup>, ma anche la terapia con statine ad alte dosi, indicata in prevenzione secondaria indipendentemente dal rischio di CIN, può esercitare effetti protettivi<sup>293</sup>. Tutte le altre strategie per la prevenzione della CIN non sono supportate da evidenze sufficienti tali da giustificarne raccomandazioni a favore o contro<sup>293,294</sup>. Per maggiori dettagli si rimanda al materiale supplementare disponibile online.

## 10.3 Le lacune nelle evidenze

Fino ad oggi i pazienti con IRC sono stati esclusi dai trial randomizzati sulla rivascolarizzazione miocardica e, pertanto, le evidenze attuali si basano unicamente su dati derivati da studi osservazionali. È in corso un trial randomizzato volto a valutare quale sia la strategia ottimale di rivascolarizzazione a lungo termine in pazienti con ischemia da sforzo moderata-severa e IRC severa (ISCHEMIA-CKD; NCT01985360). Sono necessari ulteriori studi randomizzati che valutino le strategie più appropriate da adottare per prevenire l'insorgenza di CIN.

### Raccomandazioni per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

Raccomandazioni	Dosaggio	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Pazienti sottoposti a coronarografia o TCMD</b>			
In tutti i pazienti si raccomanda di valutare il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto.		I	C
Si raccomanda un'adeguata idratazione.		I	C
<b>Pazienti con IRC moderata o severa (stadio 3b e 4 della National Kidney Foundation)</b>			
Si raccomanda l'uso di mezzi di contrasto a bassa osmolarità o iso-osmolari <sup>284-286</sup> .		I	A
Si raccomanda di ridurre al minimo il volume del mezzo di contrasto <sup>287,288</sup> .	Rapporto volume di contrasto totale/GFR <3.7 <sup>c</sup>	I	B
Nei pazienti <i>naïve</i> alle statine deve essere preso in considerazione il pretrattamento con statine ad alte dosi <sup>293</sup> .	Rosuvastatina 40/20 mg o atorvastatina 80 mg	Ila	A
Qualora sia previsto l'utilizzo di un volume di mezzo di contrasto >100 ml, prima e dopo la somministrazione deve essere presa in considerazione l'idratazione con soluzione salina isotonica.	1 ml/kg/h 12 h prima e per 24 h dopo la procedura (0.5 ml/kg/h in caso di FEVS ≤35% o classe NYHA >2)	Ila	C
In alternativa al regime di pre- e post-idratazione, possono essere presi in considerazione regimi di idratazione personalizzati <sup>295-297 d</sup> .		Ilb	B

(continua)

### Raccomandazioni per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto (segue)

Raccomandazioni	Dosaggio	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Pazienti con IRC severa (stadio 4 della National Kidney Foundation)</b>			
6 h prima di una PCI complessa può essere presa in considerazione l'emofiltrazione profilattica <sup>298-300</sup> .	Velocità di sostituzione 1000 ml/h senza perdita di peso e idratazione con soluzione salina da proseguire per 24 h dopo la procedura	Ilb	B
L'emodialisi non è raccomandata come misura preventiva <sup>300,301</sup> .		III	B

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IRC, insufficienza renale cronica; NYHA, New York Heart Association; PCI, angioplastica coronarica; TCMD, tomografia computerizzata multidetettore.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Esempio: 370 ml di mezzo di contrasto in un paziente con GFR pari a 100 ml/min genererà un rapporto di 3.7.

<sup>d</sup>Le possibili opzioni comprendono: infusione di soluzione salina fisiologica aggiustata per la pressione venosa centrale<sup>295</sup> o somministrazione di furosemide abbinata ad infusione di soluzione salina fisiologica (per i dettagli si rimanda al materiale supplementare disponibile online).

## 11. LA RIVASCOLARIZZAZIONE NEI PAZIENTI CANDIDATI A PROCEDURA VALVOLARE

### 11.1 Indicazione primaria alla procedura valvolare

Per la rivascolarizzazione miocardica nei pazienti candidati a procedura valvolare primaria, sia essa chirurgica o transcatteter, si rimanda alle precedenti linee guida ESC/EACTS del 2014. Dopo aver effettuato una revisione della letteratura pubblicata successivamente e non essendo state riscontrate nuove evidenze che giustifichino un aggiornamento, questa Task Force conferma le precedenti raccomandazioni che, per un più agevole riferimento, sono riportate qui di seguito. Occorre sottolineare che le evidenze disponibili sulla valutazione funzionale delle lesioni coronariche con metodiche invasive (mediante determinazione della FFR o dell'iwFR) nei pazienti con stenosi aortica severa derivano unicamente da pochi studi osservazionali di piccole dimensioni che ne hanno documentato la fattibilità in questo contesto<sup>302-304</sup>, e sono quindi ancora insufficienti per raccomandarne l'utilizzo, specie in considerazione delle alterazioni emodinamiche che possono verificarsi in presenza di stenosi aortica. Pertanto, questa Task Force è concorde nel ritenere che le indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica debbano continuare ad essere basate sulla valutazione angiografica della CAD, così come esplicitato nelle linee guida ESC/EACTS sulla rivascolarizzazione miocardica del 2014 e in quelle ESC/EACTS sul trattamento delle valvulopatie del 2017<sup>305</sup>.

### 11.2 Indicazione primaria alla rivascolarizzazione miocardica

#### 11.2.1 Patologia della valvola aortica

Le raccomandazioni per i pazienti con patologia coronarica candidati a BPAC nei quali si riscontri anche una stenosi o insufficienza aortica severa sono invariate rispetto a quelle riportate nelle precedenti linee guida del 2014. Infatti in questi casi le linee guida raccomandano di associare al BPAC l'intervento

di sostituzione della valvola aortica<sup>305</sup>. Tuttavia, in ragione del rapido sviluppo delle tecnologie di impianto transcateretere a cui si assiste nell'era odierna, la decisione circa la sostituzione valvolare quando si riscontra una stenosi/insufficienza aortica di grado moderato deve essere accuratamente valutata su base individuale e discussa collegialmente dall'Heart Team. L'età del paziente, il tipo di protesi valvolare, la patogenesi della stenosi/insufficienza aortica, le dimensioni dell'anulus aortico, la selezione delle dimensioni della valvola da impiantare, la sede di accesso per l'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) e la fattibilità tecnica della TAVI nel caso di successiva progressione della malattia, sono tutti fattori da tenere in debita considerazione per la selezione dell'intervento<sup>306</sup>.

### 11.2.2 Patologia della valvola mitrale

I pazienti candidati a BPAC nei quali si riscontri un'insufficienza mitralica primaria di grado severo devono essere sottoposti a riparazione della valvola mitrale contestualmente all'intervento di BPAC attenendosi a quanto definito per la riparazione chirurgica dell'insufficienza mitralica primaria<sup>305</sup>. Esiste anche un consenso basato sull'opinione degli esperti a favore della riparazione chirurgica dell'insufficienza mitralica secondaria di grado severo da eseguire durante la stessa sessione dell'intervento di BPAC<sup>305,307</sup>, mentre sussistono pareri discordanti circa il trattamento dell'insufficienza mitralica secondaria di grado moderato o di natura ischemica nei pazienti candidati a BPAC. Fino a quando non sono stati pubblicati i risultati a 2 anni dello studio randomizzato CTSN (Cardiothoracic Surgical Trials Network) sul trattamento dell'insufficienza mitralica moderata ischemica, la letteratura in questo ambito era costituita unicamente da trial randomizzati monocentrici, studi osservazionali e casistiche, tutti di piccole dimensioni, che non erano riusciti a fornire chiare indicazioni. Il trial CTSN ha dimostrato che la riparazione chirurgica della valvola mitrale eseguita in concomitanza dell'intervento di BPAC non determina alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza, di riduzione complessiva degli eventi avversi o di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 2 anni<sup>308,309</sup>. In questa categoria di pazienti, sia lo studio CTSN che altri trial randomizzati hanno riportato prolungate degenze in terapia intensiva ed in ospedale ed un aumento del rischio di morbidità perioperatoria, inclusa l'insorgenza di complicanze neurologiche ed aritmie sopraventricolari<sup>308-310</sup>. Tenuto conto che nel CTSN è stata adottata una definizione di insufficienza mitralica moderata molto ampia, che comprendeva fra i vari criteri un'area effettiva dell'orifizio di rigurgito (EROA)  $\leq 0.2$  cm<sup>2</sup>, non possono essere tratte conclusioni definitive per quanto riguarda i pazienti con EROA  $>0.2$  cm<sup>2</sup>. Dati osservazionali indicano che, nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria, un'EROA  $>0.2$  cm<sup>2</sup> ed un volume di rigurgito  $>30$  ml si associano ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari<sup>311,312</sup> ma, in mancanza di studi condotti in questo specifico contesto, la decisione di eseguire o meno la chirurgia valvolare contestualmente all'intervento di BPAC nei pazienti con un'EROA  $>0.2$  cm<sup>2</sup> ed un volume di rigurgito  $>30$  ml deve essere presa dall'Heart Team su base individuale. Per maggiori dettagli su questo argomento, si rimanda al materiale supplementare disponibile online.

### 11.3 Le lacune nelle evidenze

Nei pazienti con CAD e concomitante valvulopatia, la possibilità di trattare le patologie della valvola aortica e mitrale anche per via transcateretere ha influenzato in maniera

considerabile il processo decisionale nei pazienti con coronaropatia e valvulopatie di grado moderato. Purtroppo a tutt'oggi esistono ancora poche evidenze a riguardo. Un altro aspetto che dovrà essere approfondito riguarda la necessità e la tempistica di esecuzione della PCI nei pazienti sottoposti a TAVI, così come sono attesi gli outcome a lungo termine dei pazienti sottoposti congiuntamente a riparazione chirurgica dell'insufficienza mitralica ad eziologia ischemica.

### Raccomandazioni per la procedura combinata di riparazione valvolare e rivascularizzazione

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Procedura valvolare primaria e rivascularizzazione coronarica</b>		
L'intervento di BPAC è raccomandato nei pazienti con indicazione primaria alla chirurgia aortica/mitralica e stenosi coronarica $>70\%$ .	I	C
L'intervento di BPAC deve essere preso in considerazione nei pazienti con indicazione primaria alla chirurgia aortica/mitralica e stenosi coronarica del 50-70%.	Ila	C
La PCI deve essere presa in considerazione nei pazienti con indicazione primaria alla TAVI e stenosi coronarica del tratto prossimale $>70\%$ .	Ila	C
La PCI deve essere presa in considerazione nei pazienti con indicazione primaria a riparazione transcateretere della valvola mitrale e stenosi coronarica del tratto prossimale $>70\%$ .	Ila	C
<b>Rivascularizzazione miocardica primaria e procedura valvolare</b>		
La SAVR è indicata nei pazienti con stenosi aortica severa candidati a BPAC o a chirurgia dell'aorta ascendente o di altra valvola cardiaca.	I	C
La chirurgia valvolare mitralica è indicata nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria di grado severo <sup>c</sup> candidati a BPAC e con FEVS $>30\%$ .	I	C
La chirurgia valvolare mitralica deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza mitralica secondaria di grado severo <sup>c</sup> e FEVS $<30\%$ che presentino miocardio vitale e siano candidabili a rivascularizzazione chirurgica.	Ila	C

BPAC, bypass aortocoronarico; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; PCI, angioplastica coronarica; SAVR, sostituzione chirurgica di valvola aortica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>L'insufficienza mitralica secondaria di grado severo è definita da un'area effettiva dell'orifizio di rigurgito  $>0.40$  cm<sup>2</sup>.

## 12. ARTERIOPATIE PERIFERICHE ASSOCIATE

### 12.1 Prevenzione dell'ictus associato a malattia carotidea e rivascularizzazione miocardica

Il rischio precoce di ictus dopo rivascularizzazione miocardica mediante BPAC è più elevato che con PCI<sup>313</sup>. Dopo 30 giorni dall'intervento, secondo una recente metanalisi di dati individuali derivati da 11 studi randomizzati, l'incidenza di ictus è risultata simile indipendentemente dalla tecnica di rivascularizzazione adottata<sup>313</sup>.

L'eziologia dell'ictus ischemico post-BPAC è multifattoriale, potendo comprendere meccanismi tromboembolici a partenza dall'aorta o dalle sue diramazioni o in sede cardiaca, aritmie atriali, condizioni infiammatorie pro-trombotiche, inadeguata terapia antiaggregante in fase periopere-

rioria e instabilità emodinamica. Tuttavia, un precedente ictus o TIA rappresenta il più forte predittore di ictus perioperatorio. Non esistono evidenze solide per ritenere la presenza di stenosi carotidea fra i principali fattori causali di ictus perioperatorio, se non nei casi di stenosi bilaterali severe a livello della biforcazione<sup>314</sup>. Pertanto, le indicazioni per lo screening preoperatorio mediante eco-Doppler volto all'identificazione delle lesioni di biforcazione restano limitate<sup>315</sup>. Analogamente, non esistono dati a sostegno della rivascolarizzazione a scopo profilattico della stenosi carotidea unilaterale asintomatica nei pazienti candidati a BPAC nell'ottica di una riduzione del rischio di ictus perioperatorio. La rivascolarizzazione carotidea profilattica potrebbe essere giustificata unicamente nei pazienti a più elevato rischio di ictus postoperatorio, vale a dire in quelli con lesioni bilaterali severe o con storia di pregresso ictus/TIA<sup>316</sup>. In questa categoria di pazienti, quindi, l'indicazione alla rivascolarizzazione e la scelta tra endoarterectomia o stenting carotideo deve essere effettuata da un team multidisciplinare con la partecipazione di un neurologo.

Le linee guida 2017 sulla diagnosi e il trattamento dell'arteriopatia periferica redatte in collaborazione con la Società Europea di Chirurgia Vascolare comprendono la trattazione della valutazione e della gestione della malattia carotidea nei pazienti candidati a BPAC, incluse le modalità di screening, le indicazioni, la tempistica e la strategia di rivascolarizzazione carotidea<sup>317</sup>. Le relative raccomandazioni sono riprodotte qui di seguito.

Con particolare riferimento ai pazienti ad elevato rischio di ictus perioperatorio post-BPAC, come i pazienti anziani o quelli con pregresso ictus/TIA, sono state elaborate misure preventive specifiche. Allo scopo di migliorare la valutazione mirata alla stratificazione del rischio e di guidare la strategia chirurgica nel paziente anziano è stato suggerito di effettuare uno screening mediante TC per identificare la presenza di aterosmi dell'aorta ascendente o dell'arco aortico<sup>318</sup>. È stato raccomandato di ripristinare la terapia con acido acetilsalicilico dopo 6h, al massimo entro 24h, dall'intervento. Nei pazienti con SCA occorre associare clopidogrel o ticagrelor. Per il trattamento della fibrillazione atriale (FA) di nuova insorgenza, che si associa ad un rischio di ictus 2-3 volte superiore dopo intervento di BPAC, si rimanda alla sezione 14.

## 12.2 Malattia coronarica e coesistente arteriopatia periferica

L'arteriopatia degli arti inferiori (LEAD) si riscontra nel 7-16% di tutti i pazienti affetti da CAD e si associa ad una prognosi sfavorevole, anche quando è asintomatica, mascherata dai sintomi cardiaci. Di contro, la presenza di CAD si osserva nel 70% dei pazienti affetti da LEAD<sup>317</sup>. La scelta tra BPAC e PCI è controversa e, non essendoci dati solidi, deve essere adottato un approccio multidisciplinare<sup>127</sup>. Nei pazienti sottoposti ad intervento di BPAC, la decisione di prelevare o risparmiare la vena safena deve essere presa sulla base dei reperti clinici, fra cui la determinazione dell'indice caviglia-braccio. Inoltre, una differenza dei valori pressori tra gli arti superiori deve indurre a sospettare la presenza di una stenosi dell'arteria succlavia. Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida sulle arteriopatie periferiche del 2017<sup>317</sup>.

## Raccomandazioni per la gestione della stenosi carotidea nei pazienti candidati ad intervento di bypass aortocoronarico

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti candidati ad intervento di BPAC si raccomanda che l'indicazione alla rivascolarizzazione carotidea (e nel caso la modalità e il timing) sia posta su base individuale dopo averne discusso in team multidisciplinare con la partecipazione di un neurologo.	I	C
Nei pazienti candidati ad intervento di BPAC con recente (6 mesi) storia di ictus/TIA:		
• La rivascolarizzazione carotidea deve essere presa in considerazione in presenza di stenosi carotidea del 50-99% <sup>319,320</sup> .	IIa	B
• La rivascolarizzazione carotidea mediante CEA deve essere presa in considerazione quale opzione di prima scelta in presenza di stenosi carotidea del 50-99% <sup>319,320</sup> .	IIa	B
• La rivascolarizzazione carotidea non è raccomandata in presenza di stenosi carotidea <50%.	III	C
Nei pazienti senza sintomatologia neurologica candidati ad intervento di BPAC:		
• La rivascolarizzazione carotidea può essere presa in considerazione in presenza di stenosi carotidea bilaterale del 70-99% o di stenosi carotidea del 70-99% associata ad occlusione controlaterale.	IIb	C
• La rivascolarizzazione carotidea può essere presa in considerazione in presenza di stenosi carotidea del 70-99% associata ad una o più caratteristiche di aumentato rischio per ictus ipsilaterale <sup>c</sup> nell'ottica di ridurre il rischio di ictus anche dopo la fase perioperatoria.	IIb	C
• L'esecuzione routinaria della rivascolarizzazione carotidea a scopo profilattico non è raccomandata in presenza di stenosi carotidea del 70-99%.	III	C

BPAC, bypass aortocoronarico; CEA, endoarterectomia carotidea; TIA, attacco ischemico transitorio.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Ictus/TIA controlaterale, infarto silente ipsilaterale all'imaging cerebrale, emorragia intraplaacca o presenza di core necrotico ricco di lipidi alla risonanza magnetica, o uno qualsiasi dei seguenti reperti all'imaging con ecografia intravascolare: progressione della stenosi (>20%), embolizzazione spontanea al Doppler transcranico, alterata riserva vascolare cerebrale, placche di grosse dimensioni o eculenti, o aumentata area di ipoecogenicità iuxtaluminale<sup>317</sup>.

## Strategie preoperatorie per ridurre l'incidenza di ictus nei pazienti candidati ad intervento di bypass aortocoronarico

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti candidati ad intervento di BPAC con recente (<6 mesi) storia di ictus/TIA è raccomandato l'eco-Doppler carotideo <sup>321,322</sup> .	I	B
Nei pazienti candidati ad intervento di BPAC senza recente (<6 mesi) storia di ictus/TIA può essere preso in considerazione l'eco-Doppler carotideo in presenza di: età ≥70 anni, malattia coronarica multivasale, concomitante LEAD o soffio carotideo <sup>321,322</sup> .	IIb	B
Lo screening della malattia carotidea non è indicato nei pazienti senza storia recente di ictus/TIA che devono essere sottoposti ad intervento di BPAC in urgenza.	III	C

BPAC, bypass aortocoronarico; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; TIA, attacco ischemico transitorio.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 13. REINTERVENTO DI RIVASCOLARIZZAZIONE

### 13.1 Malattia precoce del graft

All'angiografia intraoperatoria è stata documentata una disfunzione del 12% dei graft subito dopo intervento di BPAC<sup>323</sup>, ma solo in minima parte (~3%) queste disfunzioni sono clinicamente evidenti. Il malfunzionamento del graft può essere imputabile a disturbi dei condotti venosi o arteriosi, errori tecnici nel confezionamento dell'anastomosi, scarso run-off del vaso nativo o competizione di flusso con le coronarie native. Se clinicamente rilevante, l'insufficienza acuta del graft può provocare un IM aumentando il rischio di morte e di eventi cardiaci maggiori. Il riscontro di segni ECG di ischemia, l'insorgenza di aritmie ventricolari, le variazioni nei livelli dei biomarcatori, le alterazioni della cinesi parietale o la presenza di instabilità emodinamica, sono tutti elementi che devono indurre a sospettare una malfunzione precoce del graft<sup>324,325</sup>. Tenuto conto della bassa specificità delle alterazioni ECG e della cinesi parietale all'esame ecocardiografico nella fase postoperatoria, nonché il lasso di tempo che deve intercorrere prima che possano essere rilevate le variazioni nei livelli dei biomarcatori, una valutazione accurata di tutte le variabili condiziona la decisione di eseguire o meno l'esame angiografico.

L'angiografia perioperatoria è raccomandata quando sussista il sospetto di ischemia miocardica severa al fine di identificarne le cause e facilitare la scelta del trattamento più appropriato<sup>323,325,326</sup>. Nei pazienti sintomatici, l'occlusione precoce del graft nell'immediato postoperatorio è responsabile dell'ischemia nel 40-80% dei casi<sup>324,326-328</sup> e la scelta della strategia ottimale di trattamento deve essere effettuata dopo consulto *ad hoc* con il cardiocirurgo e il cardiologo interventista basandosi sulle condizioni cliniche del paziente e sull'estensione del miocardio a rischio. Quando il graft è malfunzionante poco dopo l'intervento, la PCI *ad hoc* d'emergenza, quando fattibile, potrebbe ridurre l'estensione dell'infarto. La PCI deve essere eseguita preferenzialmente sui vasi nativi o sui graft in arteria mammaria interna (AMI), evitando possibilmente i graft venosi (SVG) con occlusione recente o i siti dell'anastomosi a causa del potenziale rischio di embolizzazione o perforazione. Qualora l'anatomia non si presti alla PCI o qualora diversi graft importanti siano occlusi o in caso di evidenti errori nel confezionamento dell'anastomosi deve essere privilegiato il reintervento chirurgico. Nei pazienti asintomatici, il reintervento deve essere preso in considerazione quando l'arteria è di dimensioni adeguate ed irrorata un ampio territorio di miocardio.

Per ulteriori dettagli sulla diagnosi e il trattamento dell'IM perioperatorio si rimanda al recente position paper ESC<sup>329</sup>.

### 13.2 Insuccesso in acuto dell'angioplastica coronarica

Le complicanze correlate alla PCI solamente in rari casi (<1%) richiedono il ricorso alla chirurgia d'urgenza, necessaria unicamente in quei pazienti con complicanze maggiori che non possono essere adeguatamente risolte avvalendosi di tecniche percutanee<sup>330,331</sup>. L'intervento di BPAC in emergenza si rende necessario prevalentemente in presenza di un'estesa area di miocardio a rischio dovuta a lesioni coronariche iatrogene che non può essere rivascularizzata per via percutanea o nei pazienti con tamponamento cardiaco recidivante dopo pericardiocentesi, precipitato dalla rottura coronarica post-PCI<sup>330,332,333</sup>.

### 13.3 Progressione della malattia e fallimento tardivo del graft

L'ischemia post-BPAC può essere attribuibile alla progressione della malattia nei vasi nativi o alla comparsa di nuova malattia all'interno dello stesso graft<sup>334</sup>. In questi casi il reintervento è indicato in presenza di sintomatologia significativa malgrado trattamento farmacologico e nei pazienti asintomatici con evidenza obiettiva di un'estesa area ischemica (>10% del ventricolo sinistro).

#### 13.3.1 Reintervento di bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica

Nei pazienti già operati di BPAC, la PCI è associata ad un peggior outcome acuto e a lungo termine rispetto

a quando eseguita in pazienti senza pregresso BPAC<sup>335,336</sup>. I pazienti sottoposti nuovamente a BPAC mostrano una mortalità di 2-4 volte superiore rispetto alla prima procedura e in linea generale il reintervento viene eseguito raramente<sup>334,337-339</sup>. Sono disponibili solo pochi dati che abbiano confrontato l'efficacia della PCI vs l'intervento di BPAC nei pazienti già sottoposti a BPAC. Le percentuali di pazienti sottoposti a PCI, a reintervento di BPAC o a trattamento conservativo differiscono enormemente fra i vari studi. In uno di questi, la PCI è stata preferita in circa la metà dei pazienti mentre solo il 22% è stato sottoposto nuovamente a BPAC. In un altro studio l'intervento di BPAC è stato invece eseguito nel 67% dei pazienti<sup>340,341</sup>. Sia nel RCT che nel registro AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation), la mortalità totale a 3 anni è risultata simile tra i pazienti sottoposti a reintervento di BPAC o a PCI<sup>341,342</sup>. Analogamente, anche in uno studio più recente sono stati riportati tassi simili di mortalità ed IM tra reintervento di BPAC o a PCI, anche l'intervento di rivascularizzazione è stato più frequentemente ripetuto mediante PCI<sup>341,343</sup>.

In ragione del fatto che il reintervento di BPAC rispetto alla PCI è associato ad una mortalità operatoria più elevata e ad un outcome simile a lungo termine, nei pazienti con un'anatomia coronarica favorevole la PCI è da considerarsi la strategia di rivascularizzazione più appropriata<sup>340</sup>. Quando possibile andrebbe privilegiato il trattamento con PCI del vaso nativo supplito dal bypass malfunzionante. Qualora la PCI sul vaso nativo non abbia successo o non sia fattibile, in alternativa può essere presa in considerazione la PCI del SVG occluso. Nei pazienti che presentano invece un grado più elevato di degenerazione od ostruzione del graft, malattia diffusa delle arterie native, specialmente in assenza di pervietà del graft arterioso, deve essere preso in considerazione l'intervento di BPAC<sup>340</sup>. L'AMI, quando non sia stata già utilizzata, costituisce il condotto arterioso preferenziale per la rivascularizzazione eseguita durante reintervento di BPAC, o può essere recuperata e riutilizzata in particolari casi<sup>344,345</sup>.

#### 13.3.2 Angioplastica coronarica per lesioni del graft di vena safena

La PCI su SVG si associa ad un aumento del rischio di embolizzazione coronarica distale, che comporta frequentemente l'occorrenza di IM periprocedurale<sup>346</sup>. L'esecuzione della PCI per stenosi *de novo* in SVG è considerata un intervento ad alto rischio, in quanto il materiale ateromatoso presente nei SVG è friabile e può provocare più facilmente embolizzazione distale. Sono stati valutati svariati approcci per prevenire l'embolizzazione distale dei frammenti aterotrombotici. Que-

sti comprendono sistemi di occlusione distale/aspirazione, sistemi di occlusione prossimale, di estrazione del trombo, filtri o stent ricoperti. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con i filtri per la protezione distale. Tuttavia, nonostante un solo studio randomizzato abbia evidenziato un beneficio con l'impiego dei dispositivi di protezione embolica distale durante PCI su SVG, i risultati di diversi studi osservazionali basati sui dati di registri di ampie dimensioni sono invece contrastanti<sup>347-349</sup>. Gli outcome riportati in studi condotti con altri tipi di dispositivi non sono sufficientemente solidi per poterne raccomandare l'utilizzo<sup>350-353</sup>.

Sulla base dei dati derivati da alcuni studi randomizzati, il trattamento delle lesioni dei SVG con impianto di DES si associa ad un minor rischio di nuovo intervento di rivascularizzazione ad 1 anno di follow-up rispetto ai BMS<sup>354-356</sup>. Nell'unico studio con adeguata potenza statistica per rilevare eventuali benefici in termini di outcome clinico – ISAR-CABG (Is Drug-Eluting Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts) – l'utilizzo dei DES, rispetto ai BMS, ha determinato una significativa riduzione dell'endpoint primario costituito da morte, IM e rivascularizzazione della lesione target ma tale effetto favorevole non si è mantenuto a 5 anni di follow-up in conseguenza di una maggiore incidenza di rivascularizzazione della lesione target riscontrata a partire dal secondo anno nei pazienti trattati con DES<sup>357</sup>. Per due studi di dimensioni più piccole sono disponibili follow-up a più lungo termine; in uno è stata documentata una superiorità

dei DES rispetto ai BMS, mentre nell'altro l'efficacia iniziale dei DES è venuta meno col passare del tempo<sup>358,359</sup>.

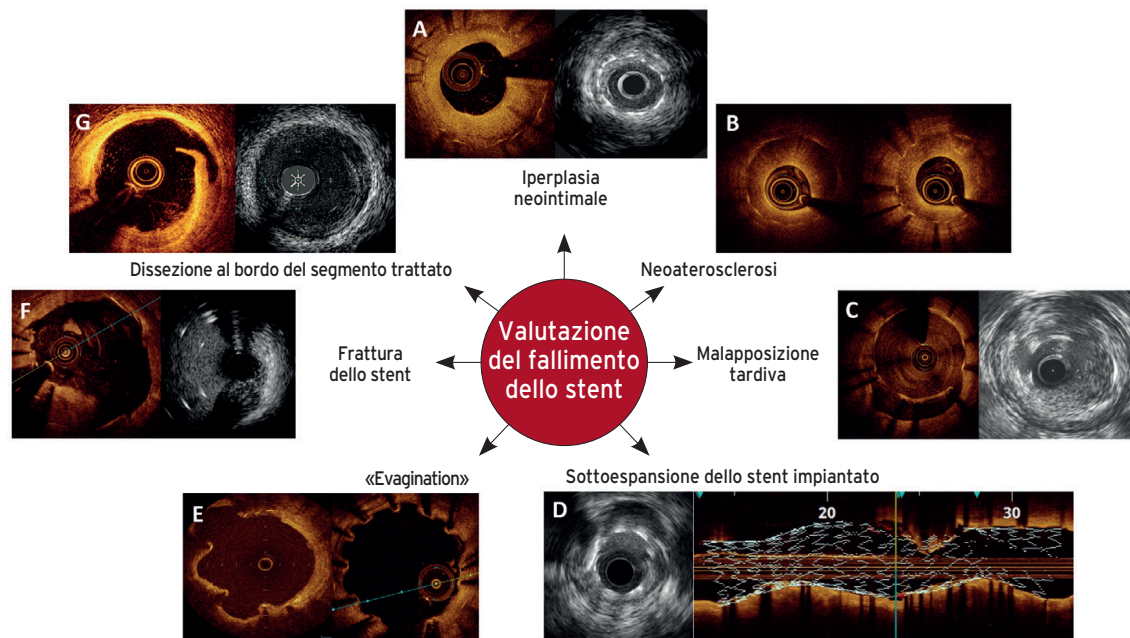
### 13.4 Reintervento di angioplastica coronarica

Le recidive sintomatologiche od ischemiche post-PCI sono indotte dalla comparsa di restenosi, da una rivascularizzazione iniziale incompleta o dall'aggravarsi della malattia<sup>334</sup>. Una nuova PCI può rendersi necessaria in caso di trombosi dello stent tardiva o molto tardiva.

#### 13.4.1 Restenosi

Il reintervento di rivascularizzazione deve essere eseguito in presenza di restenosi associata ad angina o ischemia e nella maggior parte dei casi la strategia preferenziale è costituita dalla ripetizione della PCI. In tale contesto, i risultati ottenuti con l'uso dei DES sono superiori all'angioplastica con semplice pallone, all'impianto di BMS o alla brachiterapia<sup>360-364</sup>.

Per il trattamento della restenosi post-impianto di BMS, l'uso dei palloni medicati si è dimostrato più vantaggioso dell'angioplastica con solo pallone<sup>365-367</sup> e di pari efficacia rispetto ai DES di prima generazione<sup>365,366,368-372</sup>. In uno studio sono stati osservati esiti angiografici più sfavorevoli rispetto ai DES di nuova generazione<sup>373</sup>, mentre in un altro sono stati riportati outcome equiparabili<sup>374</sup>. I palloni medicati si sono dimostrati superiori all'angioplastica con solo pallone<sup>367,369,371</sup> e di pari efficacia rispetto ai DES di prima generazione<sup>371</sup> anche nei casi di restenosi su DES. In uno studio, l'uso dei DES di nuova generazione ha comportato un miglior outcome primario angiografico rispetto



**Figura 7.** Imaging intracoronarico per la valutazione del fallimento dello stent. Esempi di reperti all'imaging intravascolare (IVUS o OCT) in pazienti con fallimento dello stent. (A) Restenosi intrastent dovuta ad iperplasia neointimale all'imaging con OCT (a sinistra) e IVUS (a destra). (B) Restenosi intrastent dovuta a neoaterosclerosi all'imaging con OCT. (C) Malapposizione tardiva dello stent all'imaging con OCT (a sinistra) e IVUS (a destra). (D) Sottoespansione dello stent all'imaging con IVUS (a sinistra) e OCT con scansione longitudinale (a destra). (E) «Evagination» intrastent all'imaging con OCT, tipico riscontro nei casi di ritardata guarigione della parete vasale. (F) Frattura di stent all'imaging con OCT (a sinistra) e IVUS (a destra). (G) Dissezione coronarica al margine dello stent all'imaging con OCT (a sinistra) e IVUS (a destra). IVUS, ecografia intravascolare; OCT, tomografia a coerenza ottica. Le immagini intravascolari sono state gentilmente fornite dai Dr. Nicolas Amabile, Fernando Alfonso e Gennaro Sardella.

ai palloni medicati<sup>375</sup>, ma in uno studio più recente in pazienti con restenosi su stent di qualsiasi tipo sono stati documentati outcome sovrapponibili tra l'uso di palloni medicati e il reimpianto di DES di nuova generazione<sup>376</sup>. In un unico trial randomizzato condotto in pazienti trattati con pallone medicato per restenosi intrastent dopo impianto di DES, è stato evidenziato un outcome angiografico superiore quando per la preparazione delle lesioni venivano utilizzati "scoring balloon" rispetto ai palloni da angioplastica standard<sup>377</sup>.

Secondo quanto emerso in una network metanalisi, il reintervento con impianto di DES di nuova generazione (EES) e l'uso dei palloni medicati si classificano, rispettivamente, al primo e al secondo posto fra i trattamenti più efficaci per la restenosi intrastent<sup>378,379</sup>. La superiorità dei DES di nuova generazione in termini di efficacia nel prevenire la restenosi deve essere soppesata a fronte di un potenziale eccesso di eventi avversi a lungo termine associato alla nuova procedura di impianto di stent<sup>380,381</sup>, anche se i dati riportati in questi studi relativamente agli eventi clinici devono essere interpretati con cautela, sia perché non dotati di sufficiente potenza statistica per rilevare differenze negli endpoint clinici, sia perché, negli studi con follow-up a lungo termine, il confronto era stato effettuato sempre vs un DES di prima generazione.

L'imaging intracoronarico consente di ottenere informazioni fondamentali sui meccanismi che sottendono la restenosi intrastent (v. sezione 16.2). L'OCT consente di identificare la presenza di neoaterosclerosi in un numero significativo di questi pazienti. In caso di sottoespansione dello stent si deve procedere a dilatazione ad alta pressione mediante palloncino non compliant. L'impiego dell'imaging intracoronarico può rivelarsi particolarmente utile nel corso dell'intervento per restenosi intrastent allo scopo di ottimizzare il risultato finale. Indipendentemente dalla modalità di trattamento adottata, la restenosi intrastent su DES si associa ad un outcome più sfavorevole rispetto alla restenosi intrastent su BMS<sup>382</sup>. Nei pazienti con episodi ricorrenti di restenosi diffusa intrastent nei vasi di grosso calibro – così come in quelli con associata malattia multivasale, specie in presenza di altre lesioni complesse come un'occlusione totale cronica – prima di ritentare la PCI deve essere valutata l'opportunità di eseguire l'intervento di BPAC.

### 13.4.2 Progressione della malattia

Il 50% dei pazienti sintomatici che mostrano una progressione della malattia post-PCI viene sottoposto a reintervento<sup>383,384</sup>. In questi casi, il trattamento deve seguire gli stessi criteri previsti per i pazienti senza progressiva rivascolarizzazione.

## Raccomandazioni per il reintervento di rivascolarizzazione

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Ischemia postoperatoria e fallimento precoce del graft</b>		
L'angiografia coronarica post-BPAC è raccomandata nei pazienti con:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sintomi di ischemia e/o alterazioni dei biomarcatori suggestive di IM perioperatorio</li> <li>• alterazioni ischemiche all'ECG suggestive di un'estesa area a rischio</li> <li>• Nuove alterazioni significative della cinesia parietale</li> <li>• instabilità emodinamica.</li> </ul>		
La decisione di eseguire il reintervento di BPAC o PCI in emergenza deve essere presa dopo consulto <i>ad hoc</i> in Heart Team sulla base della fattibilità della rivascolarizzazione, dell'area a rischio, delle comorbidità e delle condizioni cliniche.	I	C
<b>Progressione della malattia e fallimento tardivo del graft</b>		
Il reintervento di rivascolarizzazione è indicato nei pazienti con estesa area ischemica o sintomatologia severa nonostante terapia medica <sup>83,334</sup> .	I	B
Quando ritenuta sicura, in prima istanza deve essere presa in considerazione la PCI piuttosto che l'intervento di BPAC.	Ila	C
<b>Aspetti procedurali della modalità di rivascolarizzazione</b>		
<b>BPAC</b>		
L'AMI, quando non sia stata già utilizzata, rappresenta il condotto arterioso preferenziale per il reintervento di BPAC <sup>344</sup> .	I	B
Il reintervento di BPAC deve essere preso in considerazione nei pazienti senza pervietà del graft con AMI su LAD <sup>340,341,344</sup> .	Ila	B
<b>PCI</b>		
Per la PCI su lesioni dei SVG devono essere presi in considerazione i dispositivi di protezione distale <sup>348,350,351</sup> .	Ila	B
La PCI su bypass del vaso nativo deve essere considerato l'approccio preferenziale rispetto alla PCI del graft malato.	Ila	C
<b>Restenosi</b>		
Per il trattamento della restenosi intrastent di BMS o DES è raccomandato l'uso dei DES <sup>373,375,378,379</sup> .	I	A
Per il trattamento della restenosi intrastent di BMS o DES è raccomandato l'uso dei palloni medicati <sup>373,375,378,379</sup> .	I	A
Nei pazienti con recidive di restenosi intrastent diffusa, l'Heart Team deve prendere in considerazione l'intervento di BPAC anziché una nuova PCI.	Ila	C
Al fine di identificare i problemi meccanici che sottendono la restenosi deve essere preso in considerazione l'imaging con IVUS e/o OCT.	Ila	C

AMI, arteria mammaria interna; BMS, stent metallico; BPAC, bypass aortocoronarico; DES, stent medicato; ECG, elettrocardiogramma; IM, infarto miocardico; IVUS, ecografia intravascolare; LAD, arteria discendente anteriore; OCT, tomografia a coerenza ottica; PCI, angioplastica coronarica; SVG, graft di vena safena.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 13.4.3 Trombosi dello stent

La trombosi dello stent, per quanto evento molto raro specie dopo l'avvento dei DES di nuova generazione, può avere conseguenze cliniche disastrose. Solitamente si manifesta come un IM esteso e il trattamento deve seguire i principi definiti nella sezione 8<sup>385</sup>. Una dilatazione aggressiva con pallone ad alta pressione deve essere utilizzata per correggere gli eventuali problemi meccanici correlati allo stent<sup>386,387</sup>. Si raccomanda di fare ampio uso dell'imaging intracoronarico per identificare e modificare i fattori meccanici correlati allo stent causa della trombosi (Figura 7) (v. sezione 16.2).

Nei pazienti con trombosi dello stent, l'impianto di un nuovo stent può essere evitato quando la dilatazione con palloncino permette di ottenere un risultato soddisfacente. Al contrario, questo può rendersi necessario nei casi di dissezione al margine dello stent e di lesioni adiacenti oppure per ottimizzare il risultato finale<sup>388</sup>.

Non esistono evidenze che lascino ipotizzare un trattamento post-intervento dei pazienti con trombosi dello stent diverso da quello previsto per i pazienti con STEMI e trombosi di una lesione *de novo*.

## 14. ARITMIE

### 14.1 Aritmie ventricolari

#### 14.1.1 La rivascolarizzazione per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti con malattia coronarica stabile e disfunzione ventricolare sinistra

La procedura di rivascolarizzazione riveste un ruolo importante per ridurre la frequenza di aritmie ventricolari nei pazienti con funzione VS normale o lievemente depressa<sup>389,390</sup> e il rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con CAD e FEVS  $\leq 35\%$ <sup>391</sup>. Evidenze indirette sull'effetto protettivo esercitato dalla rivascolarizzazione sono state fornite dagli studi MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) e SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) nei quali è stata riportata una minore efficacia del cardioverter-defibrillatore impiantabile (ICD) quando la rivascolarizzazione veniva eseguita prima dell'impianto del dispositivo<sup>392,393</sup>. Ad un follow-up di 10 anni, l'intervento di BPAC nei pazienti con ridotta FE è risultato associato ad una riduzione della mortalità sia totale che cardiaca<sup>78,81</sup>. Tenuto conto dell'effetto protettivo della rivascolarizzazione sullo sviluppo di aritmie ventricolari, nei pazienti con disfunzione VS ischemica (FEVS  $\leq 35\%$ ) candidati ad impianto di ICD in prevenzione primaria occorre procedere alla ricerca di ischemia e/o individuare lesioni potenzialmente rivascolizzabili.

#### 14.1.2 La rivascolarizzazione per il trattamento della "tempesta" aritmica

La "tempesta" (*storm*) aritmica è una sindrome potenzialmente fatale correlata all'occorrenza di aritmie ventricolari incessanti, che nella maggior parte dei casi si sviluppano in pazienti con cardiopatia ischemica, SC sistolico avanzato, valvulopatie, cardiopatie congenite sottoposte a correzione, e disordini genetici come la sindrome di Brugada, la ripolarizzazione precoce e la sindrome del QT lungo<sup>394</sup>. L'angiografia coronarica d'urgenza e la rivascolarizzazione, al pari della terapia farmacologica antiaritmica e/o dell'ablazione di tachicardie ventricolari, devono essere parte integrante della gestione dei pazienti con "storm" aritmico.

### 14.1.3 La rivascolarizzazione dopo arresto cardiaco extraospedaliero

Circa il 70% dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco extraospedaliero sono affetti da CAD e nel 50% dei casi si osserva un'occlusione acuta del vaso<sup>395</sup>. Numerosi studi non randomizzati hanno dimostrato che la coronarografia d'emergenza e, quando indicata, la PCI eseguite dopo un arresto cardiaco extraospedaliero determinano tassi favorevoli di sopravvivenza che raggiungono anche il 60% ad 1 anno, nettamente più elevati rispetto al 25% riportato nei pazienti rianimati da un arresto cardiaco trattati conservativamente<sup>396,397</sup>. Secondo dati più recenti, almeno un quarto dei pazienti rianimati da un arresto cardiaco senza di soprasslivellamento del tratto ST al primo ECG mostrano una lesione "culprit" (occlusione vasale o lesione irregolare)<sup>398-401</sup>. In recenti studi osservazionali di ampie dimensioni, l'angiografia eseguita tempestivamente in pazienti rianimati dopo un arresto cardiaco extraospedaliero è risultata avere un impatto positivo sulla mortalità<sup>402,403</sup>. Pertanto, nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco extraospedaliero la coronarografia precoce e, quando indicata, la PCI devono essere eseguite indipendentemente dall'aspetto ECG se non vi sono evidenti cause extracardiache dell'arresto<sup>404</sup>.

### 14.2 Aritmie atriali

Per il trattamento della FA nei pazienti con cardiopatia ischemica si rimanda alle relative linee guida ESC/EACTS del 2016<sup>405</sup>. Dopo aver effettuato una revisione della letteratura pubblicata successivamente, questa Task Force non ha riscontrato evidenze tali da giustificare un aggiornamento e conferma le precedenti raccomandazioni riportandone qui le relative tabelle. Per maggiori dettagli si rimanda alle precedenti linee guida<sup>405</sup>.

#### 14.2.1 Angioplastica coronarica complicata da fibrillazione atriale

Fra i pazienti sottoposti a PCI, la FA di nuova insorgenza si riscontra nel 2-6% delle procedure e tale incidenza aumenta in funzione dell'età del paziente, di preesistente SC e in presenza di IMA e ipertensione arteriosa<sup>406-409</sup>. In particolare, la FA di nuova insorgenza (definita dal passaggio dal ritmo sinusale [RS] presente al momento del ricovero alla FA durante/post-PCI) si verifica tipicamente nel corso dei primi 4 giorni dopo un IMA e si associa ad una prognosi sfavorevole e ad un rischio più che raddoppiato di morte, SC congestizio e ictus<sup>403</sup>.

L'uso della terapia anticoagulante orale (TAO) nella prevenzione dell'ictus in pazienti che sviluppano FA durante o dopo PCI deve seguire le indicazioni per la terapia antitrombotica della FA al di fuori della PCI, riportate nelle linee guida ESC sul trattamento della FA<sup>405</sup>. Purtroppo pochi sono gli studi prospettici disponibili. Sia la combinazione che la durata della terapia anticoagulante e antiaggregante devono essere valutate tenendo conto della situazione clinica, facendo riferimento a quanto esplicitato nella sezione 17 e nelle linee guida ESC sulla FA, nonché nel "Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease"<sup>410</sup>.

#### 14.2.2 Bypass aortocoronarico complicato da fibrillazione atriale

Un terzo dei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca sviluppa FA nella fase postoperatoria<sup>411-414</sup>. L'età avanzata rappresenta il principale fattore di rischio per l'insorgenza di FA postoperatoria e si associa nell'immediato ad un au-

mentato rischio di ictus, maggiore morbilità e una mortalità più elevata a 30 giorni<sup>415-417</sup>. Nel lungo termine, i pazienti che sono andati incontro ad un episodio di FA postoperatoria hanno un rischio di 2 volte superiore di morte cardiovascolare e un rischio sensibilmente più elevato di sviluppare nuovamente FA e di ictus ischemico rispetto ai pazienti che rimangono in RS dopo l'intervento<sup>416,418-422</sup>.

La FA postoperatoria è una complicanza frequente per la quale il trattamento profilattico ha un effetto moderato. La terapia con farmaci antiaritmici può essere avviata in fase preoperatoria ponderandone tuttavia i potenziali effetti collaterali. I betabloccanti sono in grado di ridurre il rischio di FA dopo intervento di BPAC<sup>412,423-429</sup>.

### 14.2.3 Fibrillazione atriale postoperatoria e rischio di ictus

I pazienti che sviluppano FA dopo l'intervento di BPAC hanno un aumentato rischio di ictus nel periodo postoperatorio e durante il follow-up<sup>419,430</sup>. La terapia con warfarin alla dimissione si associa ad una minore mortalità a lungo termine<sup>431</sup>. Ad oggi non esistono evidenze a sostegno che la FA postoperatoria sia meno nociva di qualsiasi altra forma di FA e mancano dati solidi a riguardo. Pertanto, le indicazioni per la terapia anticoagulante con warfarin o con anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOAC) per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA postoperatoria devono attenersi alle linee guida per la terapia antitrombotica della FA al di fuori del contesto dell'intervento di BPAC, che prevedono l'utilizzo dello score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni [2 punti], diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio o tromboembolismo [2 punti] - malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile). La durata e il timing della TAO nei pazienti con FA postoperatoria devono essere valutati su base individuale.

Diversi piccoli studi e registri hanno valutato se la chiusura chirurgica dell'auricola sinistra (LAA) può determinare una riduzione del rischio di ictus, riportando tuttavia risultati contrastanti<sup>432-434</sup>. Attualmente, questo aspetto è in corso di valutazione in un trial randomizzato di ampie dimensioni<sup>435</sup>. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, l'amputazione o la chiusura della LAA deve essere presa in considerazione in aggiunta, e non in alternativa, alla terapia anticoagulante.

### Raccomandazioni per la prevenzione delle aritmie ventricolari mediante rivascularizzazione

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti rianimati da un arresto cardiaco e con ECG suggestivo di STEMI è raccomandata una strategia di PCI primaria <sup>395,397,436,437</sup> .	I	B
Nei pazienti rianimati da un arresto cardiaco senza evidenza di soprallivellamento del tratto ST che presentano un elevato sospetto di ischemia miocardica in atto deve essere presa in considerazione l'angiografia d'urgenza (e la PCI quando indicata).	IIa	C
Nei pazienti con storm aritmico deve essere presa in considerazione l'angiografia coronarica d'urgenza e la rivascularizzazione (se necessaria).	IIa	C

ECG, elettrocardiogramma; PCI, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### Raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento della fibrillazione atriale nel contesto della rivascularizzazione miocardica

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
La terapia orale con betabloccanti in fase perioperatoria è raccomandata per prevenire la comparsa di FA dopo intervento di BPAC <sup>412,438</sup> .	I	B
Il ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione elettrica o farmaci antiaritmici è raccomandato nei pazienti con FA postoperatoria ed instabilità emodinamica.	I	C
La terapia perioperatoria con amiodarone a scopo profilattico può essere presa in considerazione per prevenire la comparsa di FA dopo intervento di BPAC <sup>412,439</sup> .	IIa	A
La terapia anticoagulante a lungo termine deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano FA dopo BPAC o PCI, valutando il rischio emorragico e di ictus su base individuale <sup>440,441</sup> .	IIa	B
Il controllo della frequenza e la terapia anticoagulante devono essere presi in considerazione quale trattamento iniziale nei pazienti con FA postoperatoria asintomatica <sup>442</sup> .	IIa	B
La terapia con farmaci antiaritmici deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano FA dopo BPAC o PCI nel tentativo di ripristinare il ritmo sinusale.	IIa	C
L'occlusione o escissione chirurgica dell'auricola sinistra può essere presa in considerazione per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA che devono essere sottoposti ad intervento di BPAC <sup>432-434</sup> .	IIb	B

BPAC, bypass aortocoronarico; FA, fibrillazione atriale; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 14.3 Le lacune nelle evidenze

Sono necessari ulteriori studi volti a valutare la durata e la combinazione della terapia anticoagulante con la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con FA di nuova insorgenza dopo PCI o BPAC. Analogamente resta da definire ancora chiaramente quale sia il ruolo della chiusura chirurgica di routine della LAA per la prevenzione dell'ictus.

## 15. ASPETTI PROCEDURALI DEL BYPASS AORTOCORONARICO

Il BPAC è tuttora la procedura cardiocirurgica più comune, le cui tecniche sono andate gradatamente perfezionandosi nel corso degli ultimi 50 anni<sup>443</sup>. Per la terapia farmacologica perioperatoria e la gestione dell'emostasi si rimanda alle relative linee guida<sup>410,444</sup>.

### 15.1 Tecniche chirurgiche

#### 15.1.1 Completezza della rivascularizzazione

L'attuale pratica chirurgica si basa prevalentemente sulla definizione anatomica della completezza della rivascularizzazione e mira a bypassare tutti i vasi epicardici di diametro ≥1.5 mm con una riduzione luminale ≥50% in almeno una proiezione angiografica<sup>131</sup>. A seconda della definizione adottata per considerare la rivascularizzazione completa, l'outcome post-BPAC nei pazienti con rivascularizzazione incompleta è risultato sia

simile<sup>445-449</sup> che inferiore<sup>131,132,449-451</sup> rispetto a quello dei pazienti con rivascolarizzazione completa. Ovviamente, in alcuni pazienti con una stenosi in un piccolo vaso con ridotta area di miocardio a rischio può non essere necessaria una rivascolarizzazione completa.

La rivascolarizzazione chirurgica guidata dalla FFR è risultata associata ad una migliore pervietà del graft, ma sono necessari ulteriori studi per determinare se questo si traduca in un miglior outcome<sup>28,452</sup>. Ulteriori informazioni sulla rivascolarizzazione FFR-guidata si rimanda alle sezioni 3.2.1.1 e 5.3.1.3.

### 15.1.2 Selezione del condotto

Oltre a fattori correlati al paziente, l'outcome post-BPAC è influenzato dalla pervietà a lungo termine del graft e, quindi, il massimo beneficio si ottiene quando vengono utilizzati i graft arteriosi, in particolare l'AMI<sup>453,454</sup>. Ad eccezione di rari casi, tutti i pazienti devono ricevere almeno un graft arterioso – l'AMI sinistra – preferenzialmente sulla LAD<sup>453,455</sup>. I tassi di pervietà dei SVG in distretti coronarici diversi dalla LAD sono risultati subottimali. L'uso di entrambe le AMI e dell'arteria radiale in vasi non-LAD si è dimostrato associato a tassi di pervietà superiori rispetto ai SVG, specie quando impiantati sul territorio della coronaria sinistra<sup>457</sup>. Pertanto, l'uso di un secondo graft arterioso deve essere ponderato tenendo conto dell'aspettativa di vita del paziente, dei fattori di rischio per infezioni della ferita sternale, dell'anatomia coronarica, del grado di severità della stenosi da trattare, della qualità del graft e dell'expertise degli operatori.

Non è ancora chiaro se l'uso di un graft arterioso aggiuntivo comporti un aumento della sopravvivenza. I dati di alcuni studi non randomizzati indicano che l'impiego di entrambe le AMI anziché della singola AMI si associa ad un prolungamento della sopravvivenza a lungo termine, nonché ad una riduzione degli eventi non fatali come IM, angina ricorrente e necessità di reintervento<sup>458-465</sup>, ma occorre tenere presente che gli studi osservazionali non sono scevri da bias, anche quando condotti con "propensity matching", e che i benefici in termini di aumentata sopravvivenza derivanti dall'uso di un graft arterioso aggiuntivo non sono stati confermati in trial randomizzati<sup>466</sup>.

Lo studio ART (Arterial Revascularization Trial) è stato disegnato allo scopo di valutare se l'uso della doppia AMI rispetto alla singola AMI determini un miglioramento della sopravvivenza a 10 anni. Ad un'analisi ad interim non sono state rilevate differenze nei tassi di mortalità o dell'endpoint composito di morte, IM o ictus a 5 anni, ma bisognerà attendere i risultati a 10 anni prima di poter trarre delle conclusioni definitive<sup>467</sup>. Fra i limiti dello studio ART che possono aver inciso sfavorevolmente sul beneficio derivante dall'impiego della doppia AMI vi sono elevati tassi di crossover dal braccio randomizzato ad AMI bilaterale a quello randomizzato ad AMI singola così come elevati tassi di utilizzo dell'arteria radiale nel braccio assegnato ad AMI singola<sup>468-470</sup>. Nei pazienti obesi e in quelli diabetici, l'uso di graft con AMI bilaterale è associato ad un'aumentata incidenza di deiscenza sternale e di mediastinite<sup>458,464,471-475</sup>. Nello studio ART, l'impiego della doppia AMI è risultato associato ad un aumento dell'1.0-1.5% del rischio assoluto di incorrere nella necessità di ricostruzione della ferita sternale mentre, in una sottoanalisi successiva, tale rischio si riduceva al minimo quando veniva utilizzata la tecnica di prelievo scheletrizzata<sup>476</sup>. In attesa dei

dati a 10 anni dello studio ART, il graft con doppia AMI deve essere preso in considerazione nei pazienti con una ragionevole aspettativa di vita e un basso rischio di complicanze da sternotomia.

Quando non sia fattibile il graft con doppia AMI o quando sussista un elevato rischio di complicanze alla ferita sternale, come secondo o terzo graft arterioso può essere utilizzata l'arteria radiale. La presenza di una stenosi del vaso nativo <70% ha un impatto estremamente negativo sulla pervietà dell'arteria radiale e, quindi, il suo impiego deve essere circoscritto a stenosi >70% o, ancora meglio, a stenosi >90%<sup>477</sup>. L'uso dell'arteria radiale come secondo condotto è supportato dal riscontro di un miglioramento della sopravvivenza in studi di registro<sup>478-480</sup>. Gli RCT attualmente disponibili che hanno confrontato l'uso di graft in arteria radiale vs SVG avevano come endpoint primario la pervietà angiografica ma nessuno era dotato di sufficiente potenza statistica per rilevare differenze nell'outcome clinico<sup>481</sup>. In una recente metanalisi di dati aggregati individuali che ha incluso 6 RCT di confronto tra graft in arteria radiale vs SVG, l'impiego dell'arteria radiale è risultato associato ad una minore incidenza dell'endpoint primario (un composito di morte, IM e nuova rivascolarizzazione) ad un follow-up medio di 50 mesi, prevalentemente imputabile ad una netta e significativa riduzione della necessità di reintervento accompagnata da una riduzione meno marcata di successivi IM<sup>482</sup>. Tuttavia non sono state documentate differenze nella mortalità per tutte le cause nonostante sia stato osservato un minor rischio di occlusione al controllo angiografico.

### 15.1.3 Prelievo dell'arteria mammaria

Per quanto in linea teorica la tecnica di prelievo scheletrizzata dell'AMI possa comportare un rischio più elevato di effetti indesiderati, questa offre alcuni potenziali vantaggi fra cui la possibilità di ottenere un condotto di dimensioni superiori, una maggiore versatilità (anastomosi sequenziali), un aumento del flusso ematico e meno problemi correlati alla guarigione della ferita<sup>471,483-488</sup>. Pertanto, nei pazienti ad elevato rischio di complicanze alla ferita sternale è raccomandato il prelievo scheletrizzato.

### 15.1.4 Prelievo dell'arteria radiale

Quando preceduto da una valutazione della circolazione collaterale della mano, il prelievo dell'arteria radiale comporta una morbilità trascurabile. Può essere effettuato anche il prelievo endoscopico ma non vi sono evidenze robuste a sostegno della sua sicurezza ed efficacia<sup>489,490</sup>. L'uso dell'arteria radiale deve essere scoraggiato se è stata eseguita di recente una coronarografia con accesso radiale a causa del potenziale rischio di lesioni endoteliali<sup>491</sup>. Il prelievo dell'intero peduncolo radiale congiuntamente all'infusione intraluminale e sottoavventiziale di vasodilatatori sono presidi utili per prevenire l'occorrenza di spasmo coronarico.

### 15.1.5 Prelievo della vena safena

Il prelievo della vena safena può essere effettuato ricorrendo a tecniche standard o mini-invasive, mediante mini-incisioni o endoscopia completa o parziale. Il prelievo endoscopico comporta una minore incidenza di complicanze a carico della ferita della gamba ma permangono incertezze sulla

pervietà del graft a breve e lungo termine rispetto al prelievo standard<sup>456,496-498</sup>. Per quanto non vi siano evidenze inequivocabili sui tassi di pervietà, la maggior parte dei dati derivati da metanalisi e da studi sia randomizzati che non randomizzati non depongono per un outcome clinico più sfavorevole con il prelievo endoscopico<sup>492,493,499,500</sup>. Se si opta per il prelievo endoscopico, questo deve essere eseguito da chirurghi esperti o da assistenti adeguatamente addestrati e che abbiano effettuato un ragionevole numero di procedure<sup>501-503</sup>, mentre se si opta per il prelievo standard, la tecnica "no-touch" è risultata associata a tassi di pervietà più elevati in diversi trial randomizzati<sup>504-507</sup>, fin oltre l'80% dopo 16 anni<sup>507</sup>.

### 15.1.6 Clampaggio aortico

Allo scopo di contrastare l'occorrenza di eventi aterotrombotici, la tecnica del singolo clampaggio può essere preferibile a ripetute manipolazioni dell'aorta, ma l'applicazione rigorosa della tecnica "no-touch" consente di prevenire in maniera più efficace l'embolizzazione di materiale aterosclerotico. Nei casi di chirurgia "off-pump", i dispositivi che consentono di eseguire la procedura senza clampaggio possono contribuire a ridurre l'incidenza di complicanze cerebrovascolari<sup>511,512</sup>.

### 15.1.7 Controllo intraoperatorio della qualità

Oltre al monitoraggio ECG continuo e all'ecocardiografia transesofagea nell'immediato postoperatorio, il controllo intraoperatorio della qualità può anche prevedere la misurazione del flusso nel graft nell'ottica di confermare o escludere la presenza di problemi tecnici correlati al graft<sup>513</sup>. La determinazione del tempo di transito del flusso è la tecnica più frequentemente utilizzata per la valutazione del graft, rivelando in grado di identificare il 2-4% dei graft che devono essere revisionati<sup>513,514</sup>. In studi osservazionali, la valutazione intraoperatoria del graft ha comportato una riduzione dell'incidenza di eventi avversi e di fallimento del graft, anche se l'interpretazione si rivela problematica nelle configurazioni sequenziali e nei graft a T<sup>513,515-517</sup>.

### 15.1.8 Chirurgia "on-pump" e "off-pump"

Due studi randomizzati internazionali di ampie dimensioni non hanno riportato differenze nell'outcome clinico a 30 giorni e ad 1 anno tra la procedura chirurgica "on-pump" e "off-pump" quando eseguita da operatori esperti<sup>518-520</sup>. Ci sono anche sufficienti evidenze per sostenere che per la maggior parte dei pazienti e dei chirurghi, la procedura "on-pump" favorisce un outcome eccellente sia a breve che a lungo termine<sup>518,520-523</sup>. Secondo alcuni chirurghi, le procedure condotte in "off-pump" si associano a tassi inferiori di pervietà precoce e tardiva del graft e ad una ridotta sopravvivenza a distanza, ma se eseguite da un team chirurgico ben addestrato adottando la tecnica "no-touch" o senza l'impiego del clampaggio sembrano associarsi ad un rischio inferiore di morbidità precoce, ad esempio per ictus, e ad una minore necessità di trasfusioni<sup>508-510,524-528</sup>. Inoltre, alcuni dati indicano che nei pazienti con IRC la chirurgia "off-pump" determina una riduzione della mortalità intraospedaliera e una minore necessità di nuova terapia renale sostitutiva<sup>529</sup>.

La Figura 8 fornisce una sintesi di tali aspetti tecnici.

### 15.1.9 Procedure ibride e mini-invasive

La procedura chirurgica mini-invasiva di bypass con AMI sinistra, prelevata con accesso diretto o in videoscopia, può rappresentare un'alternativa interessante alla sternotomia<sup>530</sup>. Questa tecnica ha un profilo di efficacia e sicurezza analogo a quello della chirurgia tradizionale "on-pump" e "off-pump" ed essendo associata ad una durata della degenza ospedaliera postoperatoria di gran lunga inferiore e ad un miglioramento precoce della qualità di vita. Purtroppo la separazione delle coste causa un maggior dolore intercostale nel postoperatorio<sup>531-533</sup>. Inoltre, si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento delle stenosi della LAD prossimale o delle occlusioni croniche a carico della LAD<sup>144</sup>. Nel contesto della malattia monovasale con lesione della LAD prossimale, la procedura chirurgica mini-invasiva ha comportato una minore necessità di successivo reintervento rispetto alla PCI<sup>143,534,535</sup>. In pazienti selezionati affetti da CAD multivasale offre inoltre la possibilità di effettuare la rivascularizzazione coronarica ibrida, potendo essere combinata con la PCI su un distretto coronarico diverso dalla LAD<sup>536</sup>.

La rivascularizzazione ibrida può essere eseguita consecutivamente durante la stessa seduta in una sala operatoria ibrida, in maniera sequenziale o stadiata nelle diverse sale operatorie e di emodinamica per la PCI tradizionale<sup>537-540</sup>. In un piccolo studio randomizzato condotto su 200 pazienti, la mortalità e l'incidenza di IM, ictus, sanguinamento maggiore o necessità di nuova rivascularizzazione a 1 e 5 anni non sono risultate significativamente differenti tra la rivascularizzazione ibrida e l'intervento di BPAC<sup>536,541</sup>. La discussione in Heart Team e la pianificazione di un'eventuale strategia congiunta sono fondamentali ai fini del successo della rivascularizzazione ibrida<sup>542</sup>.

### 15.2 Come riportare i dati sull'outcome perioperatorio

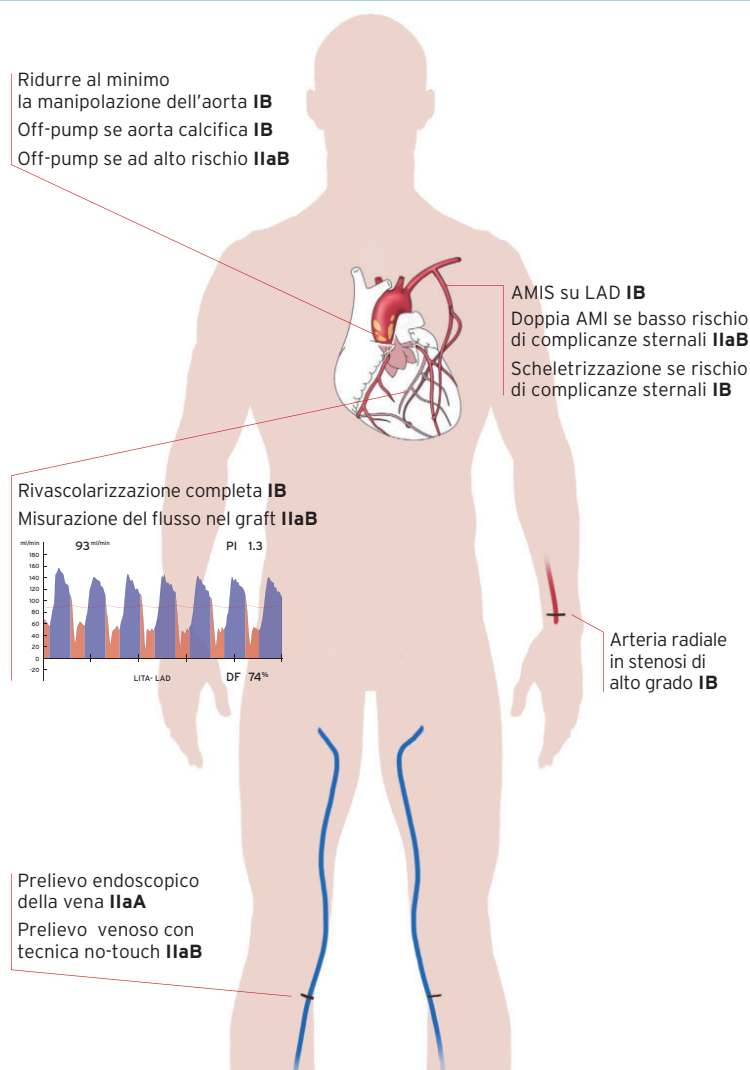
I dati sull'outcome perioperatorio dopo intervento di BPAC devono essere riportati tenendo conto del rischio operatorio di base. Il rischio precoce post-BPAC comprende un arco temporale di 3 mesi, è multifattoriale e dipende dall'interfaccia tra il tipo di tecnica e la presenza di comorbidità<sup>543</sup>.

### 15.3 Le lacune nelle evidenze

Sono necessari ulteriori studi volti a valutare se la rivascularizzazione chirurgica guidata dalla FFR o dall'iwFR si associ ad un miglioramento dell'outcome clinico, così come esistono ancora pochi dati in merito all'impatto sull'outcome della misurazione intraoperatoria del flusso ematico nei graft.

Tenuto conto dei limiti insiti negli studi osservazionali di confronto tra l'impiego della doppia AMI vs singola AMI e dei limiti dello studio ART, è stato avviato il trial ROMA (Randomization of Single vs Multiple Arterial Grafts) che si propone di valutare se l'utilizzo di condotti arteriosi aggiuntivi (doppia AMI o arteria radiale) possa tradursi in un miglior outcome clinico rispetto all'uso della singola AMI con solo SVG.

Le procedure ibride, che consistono nel combinare la procedura chirurgica mini-invasiva con la PCI, si sono dimostrate fattibili e sicure, ma sono necessari studi multicentrici per dimostrarne l'efficacia e la superiorità nei pazienti stabili con malattia multivasale.



**Figura 8.** Aspetti tecnici dell'intervento di bypass aortocoronarico. AMI, arteria mammaria interna; AMIS, arteria mammaria interna sinistra; LAD, arteria discendente anteriore.

**Raccomandazioni sugli aspetti procedurali del bypass aortocoronarico**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Considerazioni generali</b>		
Si raccomanda di eseguire la rivascolarizzazione miocardica completa <sup>c</sup> 131,132.	I	B
Si raccomanda di ridurre al minimo la manipolazione dell'aorta <sup>508,509,544,545</sup> .	I	B
Deve essere presa in considerazione di eseguire routinariamente la misurazione intraoperatoria del flusso ematico nel graft <sup>516,517</sup> .	IIa	B
Nei pazienti di età >70 anni e/o con segni di diffusa aterosclerosi generalizzata deve essere presa in considerazione la valutazione dell'aorta ascendente mediante TC.	IIa	C
Prima di procedere con la manipolazione dell'aorta deve essere presa in considerazione l'esecuzione dell'ultrasonografia epiaortica al fine di evidenziare la presenza di placche ateromatose e selezionare la strategia chirurgica ottimale.	IIa	C
<b>Selezione del condotto</b>		
Si raccomanda l'uso di graft arteriosi con AMI su LAD <sup>453,454,546</sup> .	I	B
In pazienti idonei deve essere preso in considerazione l'uso di un graft arterioso aggiuntivo <sup>467,482,547-551</sup> .	IIa	B
Nei pazienti con stenosi coronarica di alto grado si raccomanda l'uso dell'arteria radiale piuttosto che della vena safena <sup>d</sup> 482,549,550,552,553.	I	B
Nei pazienti che non sono ad alto rischio di infezioni alla ferita sternale deve essere preso in considerazione l'uso della doppia AMI <sup>e</sup> 467,547,548,551.	IIa	B

(continua)

## Raccomandazioni sugli aspetti procedurali del bypass aortocoronarico (segue)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Prelievo arterioso</b>		
Nei pazienti ad alto rischio di infezioni alla ferita sternale si raccomanda la preparazione dell'AMI scheletrizzata <sup>471,484,485</sup> .	I	B
Quando eseguito da chirurghi esperti, deve essere preso in considerazione il prelievo endoscopico al fine di ridurre l'incidenza di complicanze alla ferita <sup>490,493,494,500,554</sup> .	Ila	A
Nel caso di procedura a cuore battente deve essere preso in considerazione il prelievo arterioso con tecnica "no-touch" <sup>506,507,555,556</sup> .	Ila	B
<b>Tecniche mini-invasive</b>		
Nei pazienti con significativa aterosclerosi aortica si raccomanda l'intervento di BPAC "off-pump" sull'aorta ascendente, eseguito da operatori esperti preferibilmente con tecnica "no-touch" <sup>508,509,544,557-559</sup> .	I	B
In particolari pazienti ad alto rischio deve essere preso in considerazione l'intervento di BPAC "off-pump" eseguito da operatori esperti <sup>525,557-560</sup> .	Ila	B
Nei pazienti con lesioni isolate della LAD o nel contesto della rivascularizzazione ibrida, quando siano disponibili operatori esperti, deve essere presa in considerazione la procedura mini-invasiva di BPAC in minitoracotomia <sup>143,534,535,561</sup> .	Ila	B
In particolari categorie di pazienti e presso centri di comprovata esperienza può essere presa in considerazione la procedura ibrida, che consiste nel combinare la rivascularizzazione chirurgica con quella percutanea eseguita durante la stessa seduta o durante sedute separate <sup>536,561-563</sup> .	Ilb	B

AMI, arteria mammaria interna; BPAC, bypass aortocoronarico; LAD, arteria discendente anteriore; TC, tomografia computerizzata.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Per la definizione di rivascularizzazione completa, v. sezione 5.3.13.

<sup>d</sup>In particolare nei pazienti con graft venosi inadeguati. L'arteria radiale non deve essere utilizzata se già incannulata precedentemente, se il test di Allen ha esito positivo o in presenza di degenerazione calcifica.

<sup>e</sup>Pazienti con diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, pregressa radioterapia sul mediastino od obesità, specie se coesistenti.

## 16. ASPETTI PROCEDURALI DELL'INTERVENTO CORONARICO PERCUTANEO

### 16.1 Dispositivi per l'intervento coronarico percutaneo

#### 16.1.1. Angioplastica con pallone

La procedura di angioplastica con solo palloncino per il trattamento delle lesioni coronariche *de novo* è stata ormai superata da quando è stata dimostrata la superiorità della PCI con stenting in termini di necessità di reintervento<sup>564</sup>. L'angioplastica con solo pallone può essere presa in considerazione in quei particolari pazienti in cui l'impianto di stent non sia fattibile per motivi tecnici o per le piccole dimensioni del vaso. Nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia non cardiaca d'urgenza, l'angioplastica con pallone non costituisce più l'opzione preferenziale rispetto alla PCI con impianto di DES giacché con entrambe le strategie può essere ragionevolmente somministrata la DAPT di breve durata<sup>565,566</sup>.

#### 16.1.2 Scelta dello stent coronarico

La PCI con impianto di BMS è associata ad un tasso di restenosi di circa il 30% più basso rispetto all'angioplastica con solo palloncino<sup>564</sup>. Malgrado siano stati compiuti molteplici sforzi per ridurre ulteriormente l'occorrenza di restenosi perfezionando il disegno ed i materiali degli stent, l'unica modifica che si è dimostrata in grado di determinare una minore incidenza di restenosi dei BMS è stata la riduzione dello spessore degli strut dello stent<sup>567,568</sup>.

Un'importante riduzione del rischio di restenosi è stata ottenuta con l'avvento degli stent medicati (DES). I DES di prima generazione in acciaio con strut relativamente spessi (120-140 µm) rivestiti di polimero permanente a rilascio di sirolimus<sup>569</sup> o paclitaxel<sup>570</sup> da un lato hanno contribuito a ridurre del 50-70% la restenosi clinica ed angiografica rispetto

al BMS, dall'altro hanno comportato un rischio più elevato di trombosi dello stent molto tardiva rispetto ai BMS<sup>336,571</sup>.

Oggi i DES di prima generazione sono stati superati da quelli di nuova generazione. Questi stent rappresentano un'evoluzione tecnologica perché ricoperti da nuovi polimeri che assicurano una maggiore biocompatibilità (permanenti o biodegradabili), usano esclusivamente farmaci analoghi del sirolimus e hanno strut più sottili (50-100 µm) in acciaio inossidabile, cromo-cobalto o platino-cromo<sup>572-577</sup>. I DES di nuova generazione sono più efficaci e sicuri rispetto ai DES di prima generazione e ai BMS<sup>336,571,578</sup> e, benché siano associati ad un rischio di morte o IM a medio-lungo termine comparabile a quello dei BMS<sup>579</sup>, il loro utilizzo si traduce in una riduzione significativa del rischio di trombosi subacuta e tardiva dello stent<sup>579,580</sup> e in un rischio di trombosi dello stent molto tardiva analogo a quello dei BMS e inferiore a quello dei DES di prima generazione<sup>336,571,579,580</sup>. Questi riscontri sono stati confermati in recente studio condotto in pazienti di età ≥75 anni dove l'impianto di DES è risultato associato ad un miglior outcome rispetto ai BMS (un composito di morte da ogni causa, IM, ictus o rivascularizzazione della lesione target guidata dall'ischemia) a fronte di una durata della DAPT sovrapponibile (1 o 6 mesi) nei due bracci di trattamento<sup>581</sup>. Allo stesso modo, non esistono chiare evidenze che dimostrino una differenza tra DES e BMS nel rischio di trombosi dello stent dopo interruzione anticipata della DAPT<sup>565</sup>. Per questi motivi, i DES di nuova generazione devono essere preferiti di routine ai BMS.

I numerosi DES di nuova generazione che hanno ottenuto il marchio CE<sup>578</sup> sono elencati nella Tabella 6 supplementare, unitamente agli studi clinici di ampie dimensioni dotati di sufficiente potenza statistica per valutare gli endpoint clinici primari.

In linea di massima i DES in polimero biodegradabile o privi di polimeri potrebbero ridurre gli eventi avversi tardivi post-PCI, evitando le reazioni infiammatorie ai rivestimenti in polimero permanente. Inoltre, diversi studi di grosse dimen-

sioni ne hanno documentato un'efficacia ed una sicurezza equiparabile agli stent in polimero permanente<sup>575,576,582-590</sup>. Tuttavia allo stato attuale, nei grandi trial con follow-up esteso a 5 anni non sono emerse evidenze che dimostrino una differente efficacia dei DES di nuova generazione in polimero biodegradabile rispetto a quelli in polimero permanente<sup>591-594</sup>.

Per quanto riguarda i DES privi di polimeri, due trial di ampie dimensioni nei quali sono stati utilizzati differenti dispositivi hanno riportato risultati paragonabili a quelli dei DES di nuova generazione e superiori a quelli dei BMS<sup>173,577</sup>. I dati di confronto con i DES di nuova generazione in polimero permanente derivati da trial randomizzati con follow-up a lungo termine sono disponibili unicamente per un solo dispositivo e dimostrano outcome simili<sup>591</sup>.

L'elevata sicurezza ed efficacia clinica dei DES di nuova generazione fa sì che il loro impiego sia da preferire nei pazienti candidati a PCI, inclusi quelli con diabete, IRC, CAD multivasale o malattia del tronco comune, IMA, graft venosi, restenosi e occlusioni totali croniche. I DES di nuova generazione devono quindi essere considerati gli stent da utilizzare di default per la PCI, indipendentemente dalla presentazione clinica, dal tipo di lesione, dalle terapie concomitanti o dalle comorbidità.

### 16.1.3 Scaffold biorassorbibili

Gli scaffold completamente biorassorbibili (BRS), che si degradano in materiale inerte dopo aver assolto alla funzione di scaffold – sostegno – in corrispondenza della lesione coronarica, sono stati sviluppati allo scopo di prevenire o azzerare nel lungo termine gli eventi avversi correlati allo stent. Le attuali piattaforme biorassorbibili che sono state testate clinicamente si avvalgono di due differenti tecnologie che comprendono gli scaffold biorassorbibili in polimero (con riassorbimento completo entro 3-4 anni dall'impianto) e gli scaffold riassorbibili in metallo (magnesio) (con riassorbimento completo entro 1 anno dall'impianto)<sup>595</sup>. Diversi dispositivi hanno ottenuto l'approvazione per l'utilizzo in Europa (Tabella 7 supplementare), ma solamente per l'Absorb (Abbott Vascular), uno scaffold biorassorbibile vascolare (BVS), sono disponibili dati derivati da studi randomizzati.

Alcuni trial, al pari di diverse metanalisi, hanno evidenziato in maniera univoca in follow-up a lungo termine una minore efficacia e sicurezza del BVS Absorb quando confrontato con gli attuali DES. In particolare, il BVS Absorb è risultato associato ad un rischio significativamente più elevato di rivascularizzazione della lesione target e di trombosi del dispositivo, con un numero di pazienti da trattare per osservare un evento avverso di 40-60<sup>596,597</sup>. Da sottolineare che il BVS Absorb è stato ritirato dal commercio nel 2017 (per ulteriori dettagli si rimanda al materiale supplementare).

Le evidenze disponibili sugli scaffold in magnesio derivano unicamente da studi osservazionali di piccole dimensioni. Per quanto i primi risultati sembrino promettenti, sono necessarie ulteriori valutazioni e, pertanto, questa Task Force avalla la raccomandazione del recente documento ESC/European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) sull'utilizzo degli scaffold biorassorbibili in base alla quale i BRS non devono essere impiegati al di fuori di studi clinici ben controllati. Nei pazienti che hanno ricevuto un BRS può essere presa in considerazione l'estensione della DAPT a 3 o più anni.

### 16.1.4 Palloni medicati

Il razionale per l'uso dei palloni medicati risiede nel concetto che con l'impiego di farmaci altamente lipofili anche un bre-

vevissimo contatto tra il palloncino e la parete vasale è sufficiente a garantire un rilascio efficace del farmaco. Esistono diversi tipi di palloni medicati approvati in Europa, le cui principali caratteristiche sono elencate nella Tabella 8 supplementare. Pur in assenza di specifici trial randomizzati di confronto, non è possibile presupporre un effetto di classe per tutti i palloni medicati<sup>598</sup>. I dati derivati da studi randomizzati che depongono a favore dell'angioplastica con pallone medicato sono circoscritti al trattamento della restenosi intrastent (v. sezione 13.4). Per quanto riguarda invece l'angioplastica con pallone medicato per il trattamento di lesioni *de novo*, alcuni trial randomizzati di piccole dimensioni hanno riportato risultati contrastanti<sup>599-601</sup> e pertanto, allo stato attuale, non esistono solide evidenze a supporto del suo utilizzo per questa indicazione.

### 16.1.5 Dispositivi per la preparazione delle lesioni

Ai fini del successo della PCI, la preparazione delle lesioni gioca un ruolo essenziale. Oltre all'angioplastica con solo pallone (con palloni tradizionali o non complianti), per alcune particolari lesioni – specie quelle estesamente calcifiche – può rendersi necessaria l'angioplastica con cutting o scoring balloon o l'aterectomia rotazionale in maniera che le lesioni possano essere adeguatamente dilatate prima dell'impianto di stent. Tuttavia, gli studi che hanno valutato l'utilizzo sistematico di queste tecnologie aggiuntive, come l'aterectomia rotazionale, non sono riusciti a dimostrare un chiaro beneficio clinico<sup>602</sup>.

## 16.2 Modalità di imaging invasivo per guidare l'intervento

### 16.2.1 Ecografia intravascolare

La stragrande maggioranza dei dati derivati dai trial clinici riguarda l'uso dell'IVUS nel guidare la PCI. Nell'era dei BMS, alcuni RCT hanno valutato le potenzialità dell'IVUS nel ridurre l'incidenza di restenosi e di eventi avversi dopo impianto di stent, riportando tuttavia risultati non sempre univoci. Da metanalisi di studi randomizzati è emerso che la PCI IVUS-guidata ha risultati migliori in termini di risultato procedurale immediato, riduzione della restenosi angiografica, di necessità di nuova rivascularizzazione e di minore incidenza di MACE, ma senza alcun effetto sui tassi di mortalità e IM<sup>603,604</sup>. Nell'era dei DES, in maniera analoga, un'altra metanalisi di studi osservazionali e randomizzati ha riportato un miglior outcome clinico con la PCI IVUS-guidata anziché angio-guidata<sup>605,606</sup>. Questi risultati devono essere interpretati con estrema cautela perché il contributo fornito dai risultati derivati dagli studi osservazionali va soppesato considerando i non pochi fattori di confondimento residui dovuti a bias di selezione del trattamento, ed anche i risultati dell'analisi aggiustata per "propensity score" che evidenziano un miglior outcome nei pazienti con malattia del tronco comune sottoposti a PCI con guida IVUS vs angiografica soffrono delle medesime limitazioni<sup>35</sup>.

In caso di fallimento dello stent, sia per restenosi che per trombosi dello stent, deve essere preso in considerazione l'uso dell'IVUS al fine di identificare e correggere i fattori meccanici sottostanti (v. sezione 13).

### 16.2.2 Tomografia a coerenza ottica

Diversi studi hanno valutato l'uso dell'OCT nel guidare la PCI. Due studi osservazionali hanno mostrato che, se da un lato l'imaging con OCT determina un diverso approccio da parte dell'operatore, dall'altro resta da chiarire quale sia il suo impatto sull'outco-

me clinico<sup>607,608</sup>. L'OCT fornisce una valutazione morfologica più accurata rispetto all'angiografia o all'IVUS, consentendo di visualizzare in maniera dettagliata la presenza di malapposizione dello stent, trombi residui, protrusione della placca e dissezioni residue. Tuttavia molti di questi reperti hanno poi un'evoluzione benigna<sup>609,610</sup>. In uno studio randomizzato di confronto tra OCT vs IVUS e coronarografia, la PCI guidata dall'OCT si è dimostrata sicura determinando un'area minima dello stent analoga a quella ottenuta sotto guida IVUS<sup>611</sup>, ma non è risultata superiore rispetto all'IVUS o all'angiografia singolarmente. In un altro studio randomizzato condotto in pazienti con SCA-NSTE non è stato evidenziato alcun impatto sull'outcome clinico dell'utilizzo dell'OCT rispetto alla sola angiografia<sup>612</sup>.

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato la fattibilità e la sicurezza dell'OCT nella valutazione della trombosi di stent, sottolineandone anche la potenzialità di fornire informazioni clinicamente utili<sup>386,387,613,614</sup>. Nell'evenienza di restenosi intrastent, l'OCT consente anche la caratterizzazione del tessuto neointimale, individuando ad esempio la neoaterosclerosi associata<sup>386,615,616</sup>. L'OCT dovrebbe essere presa in considerazione in caso di restenosi o trombosi dello stent per identificare e correggere i fattori meccanici causali (v. sezione 13).

### 16.3 Particolari tipi di lesioni

#### 16.3.1 Stenosi di biforcazione

In diversi RCT che hanno valutato la strategia di intervento ottimale nei pazienti con lesioni di biforcazione, l'approccio sistematico con impianto di un doppio stent non ha determinato alcun beneficio in termini di outcome clinico rispetto all'impianto di stent sul solo ramo principale riservando l'impianto di un secondo stent sul ramo secondario solo in caso di risultato subottimale ("provisional stenting")<sup>617</sup>. Una recente pooled analisi di due RCT ha evidenziato una sopravvivenza <5 anni nei pazienti randomizzati a posizionamento sistematico di due stent. Questa strategia ha poi tempi procedurali, volume di mezzo di contrasto impiegato, esposizione alle radiazioni e costi più elevati<sup>618</sup>. Nello studio EBC TWO (European Bifurcation Coronary TWO) di confronto tra una strategia di "provisional T-stenting" vs impianto sistematico di doppio stent (con tecnica "culotte") non sono state rilevate differenze tra i due bracci di trattamento nell'endpoint composto di morte, IM e TVR a 12 mesi in 200 pazienti con vere lesioni di biforcazione in vasi di grosso calibro (diametro del ramo secondario  $\geq 2.5$  mm) e suo significativo coinvolgimento della porzione ostiale ( $\geq 5$  mm)<sup>619</sup>. Pertanto, nella maggior parte delle lesioni di biforcazione deve essere privilegiata una strategia di impianto di stent sul solo vaso principale con "provisional stenting" del ramo collaterale. Fanno eccezione i casi in cui può essere preferibile procedere anticipatamente ad impianto di stent nel ramo collaterale, ad esempio in presenza di ramo secondario di grosso calibro ( $\geq 2.75$  mm) con esteso interessamento della porzione ostiale ( $>5$  mm), di oggettiva difficoltà di accesso dopo lo stenting del vaso principale, o di vere biforcazioni distali a carico del tronco comune. In un recente studio multicentrico condotto in Cina di confronto diretto tra una strategia di impianto di doppio stent con tecnica "double-kissing crush" vs "provisional stenting" del vaso principale in 482 pazienti con malattia distale del tronco comune coinvolgente la biforcazione, la strategia con posizionamento di due stent è risultata associata ad una minore incidenza dell'endpoint primario di fallimento della lesione target ad 1 anno<sup>620</sup>.

È tuttora oggetto di dibattito quale sia la tecnica da prediligere quando debba essere adottata la strategia di impianto di due stent. Attualmente le tecniche "culotte", "crush" (classica o "double-kissing crush") e "T-stenting" con protrusione sono quelle più comunemente utilizzate<sup>621,622</sup>. Dai risultati di alcuni RCT di confronto, nessuna delle tre tecniche si è dimostrata superiore alle altre in termini di endpoint clinici maggiori nel trattamento di lesioni di biforcazione senza coinvolgimento del tronco comune, mentre la tecnica "double-kissing crush" è quella che si accompagna ad outcome più favorevoli nel trattamento delle vere lesioni di biforcazione a carico del tronco comune<sup>623</sup>.

Qualora sia necessario procedere al posizionamento dello stent in entrambi i vasi, generalmente è raccomandata la postdilatazione finale con tecnica "kissing balloon", mentre non sussistono vantaggi del "kissing" finale quando viene adottata la strategia con impianto di stent singolo<sup>624,625</sup>. Alcuni stent specificatamente progettati per il trattamento delle lesioni di biforcazione sono stati oggetto di estesa valutazione con promettenti risultati angiografici e clinici, ma sono disponibili pochi RCT di confronto con la terapia attualmente raccomandata<sup>626</sup>. Maggiori dettagli tecnici relativi alla PCI su lesioni di biforcazione sono riportati nel documento di consenso dello European Bifurcation Club<sup>627</sup>.

#### 16.3.2 Occlusioni totali croniche

Solamente pochi RCT hanno valutato l'outcome dei pazienti con occlusione totale cronica (CTO) assegnati a procedura di rivascularizzazione o a terapia conservativa. In uno studio condotto in pazienti con STEMI e CTO in un vaso "non culprit" randomizzati a trattamento di CTO mediante PCI o terapia conservativa non sono state riscontrate differenze nell'endpoint primario di FEVS e volume telediastolico VS a 4 mesi<sup>628</sup>. Più di recente, lo studio prospettico EUROCTO (Randomized Multicentre Trial to Compare Revascularization With Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Occlusions), condotto in 396 pazienti randomizzati a trattamento di CTO con PCI + terapia medica ottimale o con sola terapia medica ottimale, ha riportato un miglioramento della sintomatologia nei pazienti sottoposti a ricanalizzazione della CTO<sup>621</sup>. A 12 mesi di follow-up, infatti, la rivascularizzazione della CTO con PCI rispetto alla sola terapia medica ottimale ha determinato un beneficio significativamente maggiore sull'endpoint primario – costituito dalla variazione nello stato di salute valutato mediante il Seattle Angina Questionnaire – traducendosi in una minore frequenza degli episodi anginosi e in un miglioramento della qualità di vita, a parità di MACE nei due gruppi di trattamento. In una revisione sistematica di 25 studi osservazionali, ad un follow-up mediano di 3 anni la ricanalizzazione di una CTO con PCI coronata da successo rispetto ad una rivascularizzazione priva di successo è risultata associata ad un miglioramento dell'outcome clinico in termini sia di sopravvivenza totale che di riduzione della sintomatologia anginosa e della necessità di intervento di BPAC<sup>630</sup>. Più in generale, il trattamento delle CTO può essere preso in considerazione analogamente a quanto previsto per il trattamento dei vasi che non mostrano un'occlusione cronica (v. raccomandazioni riportate nella sezione 5). In presenza di alterazioni della cinesia parietale regionale localizzate nel territorio di una CTO è necessario ricercare e documentare la presenza di vitalità. La decisione di eseguire o meno la PCI di una CTO deve essere soppesata valutando i rischi associati al volume di

**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIocardICA**

mezzo di contrasto, al tempo di fluoroscopia e all'occorrenza di MACE che sono più elevati rispetto alla PCI eseguita su lesioni esenti da CTO<sup>631</sup>. In linea di massima, la PCI *ad hoc* non è raccomandata per il trattamento delle CTO, ma può rendersi necessaria in casi selezionati (es. occlusione acuta del graft che non può essere ricanalizzato).

Grazie ai recenti sviluppi tecnologici compiuti nella realizzazione di cateteri e fili guida, congiuntamente alla crescente esperienza acquisita dagli operatori nell'approccio anterogrado e retrogrado e alla disponibilità di tecniche di "wire escalation" e di dissezione e rientro, i tassi di successo della ricanalizzazione delle CTO mediante PCI sono andati progressivamente aumentando e l'incidenza di MACE è sempre più bassa<sup>631-633</sup>. Le percentuali di successo, che variano dal 60-70% fino a superare il 90%, dipendono in larga misura dalle capacità dell'operatore, dall'esperienza che l'operatore ha acquisito con determinate tecniche procedurali e dalla disponibilità di attrezzature dedicate<sup>631-633</sup>.

**16.3.3 Lesioni ostiali**

Nel caso di lesioni coronariche ostiali, l'opportunità di eseguire la PCI deve essere valutata con estrema cautela, in particolare escludendo in maniera rigorosa l'eventualità di uno spasmo coronarico indotto dal catetere. L'utilizzo dell'IVUS può rivelarsi utile nella valutazione delle lesioni, specie se ostiali del tronco comune. La misurazione della FFR può essere un valido presidio nella valutazione delle lesioni ostiali di significato intermedio<sup>634</sup>, ma occorre prestare particolare attenzione ad evitare la posizione di incuneamento del catetere guida e occorre somministrare l'adenosina per via e.v. anziché per via intracoronarica. Nel corso della PCI deve essere manipolato con cura il catetere per scongiurare il rischio di deformare longitudinale lo stent impiantato con la punta del catetere guida<sup>635</sup>. Sono stati descritti alcuni particolari accorgimenti che possono contribuire a risolvere le problematiche tecniche, agevolando il corretto posizionamento dello stent in ostio coronarico<sup>636,637</sup>.

**16.4 Accesso arterioso**

Fra i diversi RCT che hanno confrontato l'utilizzo dell'accesso radiale vs quello femorale per l'esecuzione dell'angiografia diagnostica e della PCI, i due di più ampie dimensioni sono il RIVAL (Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes) e il MATRIX (Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial access Site and Systemic Implementation of AngioX)<sup>172,638</sup>. Nello studio RIVAL, che ha arruolato 7021 pazienti, non sono state osservate differenze tra l'approccio radiale e quello femorale nell'incidenza dell'outcome primario costituito da morte, IM, ictus e sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di BPAC a 30 giorni (HR 0.92, IC 95% 0.72-1.17; p=0.50)<sup>638</sup>. Nello studio MATRIX, condotto in 8404 pazienti con SCA, non sono emerse differenze significative tra l'approccio radiale e quello femorale relativamente al primo endpoint co-primario di MACE a 30 giorni (RR 0.85, IC 95% 0.74-0.99; p a due code =0.031; differenza non significativa in base alla soglia di significatività a prefissata di 0.025), mentre è stata evidenziata una riduzione significativa del secondo endpoint co-primario di eventi clinici avversi netti a 30 giorni (MACE o sanguinamenti maggiori secondo la classificazione BARC [Bleeding Academic Research Consortium] non correlati all'intervento di BPAC) nel gruppo randomizzato ad accesso radiale (RR

0.83, IC 95% 0.73-0.96; p=0.009). In maniera analoga, l'uso dell'accesso radiale rispetto a quello femorale è associato ad una significativa riduzione dei sanguinamenti maggiori BARC di tipo 3 e 5 (1.6 vs 2.3%; RR 0.67, IC 95% 0.49-0.92; p=0.013) e ad una minore mortalità per tutte le cause (1.6 vs 2.2%; RR 0.72, IC 95% 0.53-0.99; p=0.045). Da sottolineare, tuttavia, che la superiorità documentata dell'approccio radiale vs femorale è condizionata dal livello di esperienza dell'operatore nell'impiego di tale tecnica<sup>639</sup>.

Per il trattamento delle restenosi e delle lesioni su SVG si rimanda alla sezione 13.3.

**Raccomandazioni per la scelta dello stent e del sito di accesso**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Per tutte le PCI è raccomandato l'uso dei DES anziché dei BMS indipendentemente da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentazione clinica</li> <li>• Tipo di lesione</li> <li>• Intervento programmato di chirurgia non cardiaca</li> <li>• Durata prevista della DAPT</li> <li>• Concomitante terapia anticoagulante<sup>100,578,579,640</sup>.</li> </ul>	I	A
L'uso dell'accesso radiale è raccomandato come approccio standard, a meno che non sussistano evidenti impedimenti procedurali <sup>172,638,641</sup> .	I	A
L'uso dei BRS non è attualmente raccomandato se non nel contesto di studi clinici <sup>642-650</sup> .	III	C

BMS, stent metallico; BRS, scaffold bioriassorbibile; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DES, stent medicato; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

**Raccomandazioni sull'impiego dell'imaging intravascolare al fine di ottimizzare la procedura**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
In pazienti selezionati deve essere presa in considerazione l'IVUS o l'OCT al fine di ottimizzare l'impianto di stent <sup>603,612,651-653</sup> .	Ila	B
L'IVUS deve essere presa in considerazione per ottimizzare il trattamento delle lesioni del tronco comune non protetto <sup>35</sup> .	Ila	B

IVUS, ecografia intravascolare; OCT, tomografia a coerenza ottica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

**Raccomandazioni per il trattamento di particolari tipi di lesioni**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Per la PCI su lesioni di biforcazione è raccomandato l'impianto di stent nel solo vaso principale, seguito da angioplastica semplice con o senza impianto di stent nel ramo secondario <sup>654-658</sup> .	I	A
Nei pazienti con angina refrattaria alla terapia medica o con evidenza di estesa area ischemica nel territorio del vaso occluso deve essere presa in considerazione la rivascolarizzazione percutanea della CTO <sup>629,659-663</sup> .	Ila	B
Nelle vere lesioni di biforcazione del tronco comune può essere preferibile utilizzare la tecnica di impianto "double-kissing crush" piuttosto che di "provisional T-stenting" <sup>620</sup> .	IIb	B

CTO, occlusione totale cronica; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.



## TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

**Tabella 7.** Dosaggi dei farmaci anticoagulanti e antiaggreganti da utilizzare durante e dopo la procedura di rivascularizzazione miocardica.

Antiaggreganti	
Aspirina	Dose di carico di 150-300 mg per os o 75-150 mg e.v. quando non sia possibile l'assunzione orale, seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die.
Clopidogrel	Dose di carico di 600 mg per os seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die.
Prasugrel	Dose di carico di 60 mg per os seguita da una dose di mantenimento di 10 mg/die. Nei pazienti di peso <60 kg è raccomandata una dose di mantenimento di 5 mg. Nei pazienti di età >75 anni, in linea generale il prasugrel non è raccomandato ma in caso di necessità deve essere somministrato alla dose di 5 mg.
Ticagrelor	Dose di carico di 180 mg per os, seguita da una dose di mantenimento di 90 mg bid.
Abciximab	Bolo e.v. di 0.25 mg/kg seguito da infusione di 0.125 µg/kg/min (massimo 10 µg/min) per 12 h.
Eptifibatide	Doppio bolo e.v. di 180 µg/kg (a distanza di 10 min) seguito da infusione di 2.0 µg/kg/min per 18 h.
Tirofiban	Bolo e.v. di 25 µg/kg in 3 min seguito da infusione di 0.15 µg/kg/min per 18 h.
Cangrelor	Bolo e.v. di 30 µg/kg seguito da infusione di 4 µg/kg/min per almeno 2 h o comunque per l'intera durata della procedura.
Anticoagulanti durante PCI	
Eparina non frazionata	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolo e.v. di 70-100 U/kg senza l'aggiunta di inibitori GP IIb/IIIa.</li> <li>Bolo e.v. di 50-70 U/kg in associazione agli inibitori GP IIb/IIIa.</li> </ul>
Enoxaparina	Bolo e.v. di 0.5 mg/kg.
Bivalirudina	Bolo e.v. di 0.75 mg/kg seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h fino a 4 h post-PCI se necessario.
Anticoagulanti orali (trattamento concomitante post-PCI)	
Antagonisti della vitamina K (es. warfarin, fenprocumono)	Dosaggio basato sul valore di INR e la relativa indicazione clinica.
Apixaban	Dosi di mantenimento di 5 e 2.5 <sup>a</sup> mg bid.
Dabigatran	Dosi di mantenimento di 150 e 110 mg bid.
Edoxaban	Dosi di mantenimento di 60 e 30 <sup>a</sup> mg/die.
Rivaroxaban	Dosi di mantenimento di 20 e 15 <sup>a</sup> mg/die, o di 2.5 mg bid (dosaggio vascolare).

e.v., per via endovenosa; GP, glicoproteina; INR, international normalized ratio; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Riduzione del dosaggio in base a criteri specifici (v. tabella delle raccomandazioni a pag. ....).

Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2) non sono state riportate differenze nell'outcome fra il trattamento con bivalirudina ed inibizione della glicoproteina (GP) IIb/IIIa in caso di necessità vs ENF ed inibizione della GPIIb/IIIa pianificata durante PCI elettiva<sup>669</sup>. Analoghi risultati nel confronto tra bivalirudina vs ENF sono stati documentati nello studio ISAR-REACT 3 (Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment)<sup>670</sup>. Nell'ISAR-REACT 3A<sup>671</sup>, nei pazienti trattati con ENF al dosaggio ridotto di 100 U/kg è stato osservato un beneficio clinico netto rispetto alla coorte storica di controllo, prevalentemente determinato da una riduzione degli eventi emorragici. Tenuto conto dei risultati ottenuti nei RCT relativamente agli endpoint primari e della tendenza verso un minor rischio di IM, l'ENF si conferma l'anticoagulante standard in caso di PCI elettiva. Sulla base dei risultati dello studio STEEPLE (Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention Randomised Evaluation), l'enoxaparina deve essere presa in considerazione quale anticoagulante alternativo<sup>672</sup>.

Gli antiaggreganti piastrinici che possono essere somministrati per via parenterale comprendono il cangrelor e gli inibitori GPIIb/IIIa. Il cangrelor, un inibitore diretto e reversibile del recettore P2Y<sub>12</sub> a breve durata d'azione, è stato valutato nel contesto di pazienti affetti da SCAD o SCA in trial di confronto vs clopidogrel con somministrazione prima della PCI (CHAM-

PION [Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition]) o post-PCI (CHAMPION PLATFORM e CHAMPION PHOENIX)<sup>673</sup>. I dati di una metanalisi hanno evidenziato un beneficio conferito dal trattamento con cangrelor in termini di minore incidenza di eventi ischemici maggiori a fronte di un aumento dei sanguinamenti<sup>673</sup>, beneficio che è risultato attenuato nello studio CHAMPION PCI con la somministrazione "upfront" di clopidogrel. Tuttavia, in ragione della sua comprovata efficacia nel prevenire la trombosi di stent intra- e post-procedurale nei pazienti *naïve* agli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>, il cangrelor può essere preso in considerazione in questa specifica popolazione quando debba essere eseguita la PCI (per maggiori dettagli si rimanda al materiale supplementare disponibile online).

L'abciximab, l'eptifibatide e il tirofiban sono gli inibitori GPIIb/IIIa attualmente disponibili. Negli studi condotti nel contesto della PCI in elezione, l'uso degli inibitori GPIIb/IIIa non ha determinato alcun vantaggio aggiuntivo nei pazienti con SCAD in trattamento con DAPT quando è stata somministrata una dose di carico di clopidogrel<sup>674,675</sup>. In una metanalisi di riferimento non è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza e, se da un lato l'impiego di tali agenti si è associato ad una riduzione dell'incidenza di IM non fatale, dall'altro lato ha comportato un aumento significativo dei sanguinamenti (minori)<sup>676</sup>. Pertanto, la somministrazione di inibitori GPIIb/IIIa può essere presa in considerazione esclusi-

vamente in determinate condizioni di "bail-out", ad esempio in presenza di un elevato carico trombotico intraprocedurale o di "slow flow/no flow" con occlusione del vaso stentato.

Nella Figura 10 viene illustrato un algoritmo per l'utilizzo dei farmaci antitrombotici nei pazienti candidati a PCI.

### 17.1.3 Trattamento postprocedurale e di mantenimento

Indipendentemente dal tipo di stent impiantato, dopo PCI elettiva è raccomandata la DAPT con clopidogrel ed aspirina da somministrare generalmente per 6 mesi, ad eccezione di particolari scenari clinici in cui può essere prevista una durata inferiore (<6 mesi) o superiore (>6-12 mesi). Per una trattazione dettagliata dei trial clinici incentrati sulla durata della DAPT, si rimanda al documento ESC del 2017 "Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease"<sup>410</sup>. Al termine della DAPT è raccomandata l'assunzione a tempo indefinito di una monoterapia antiplastrinica (generalmente con aspirina) ed i pazienti sottoposti ad impianto di stent devono essere esortati a non interrompere anticipatamente la terapia antiplastrinica orale a causa del rischio di trombosi dello stent e di reinfarto<sup>677</sup>. Di recente, nell'ampio studio COMPASS (Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Dise-

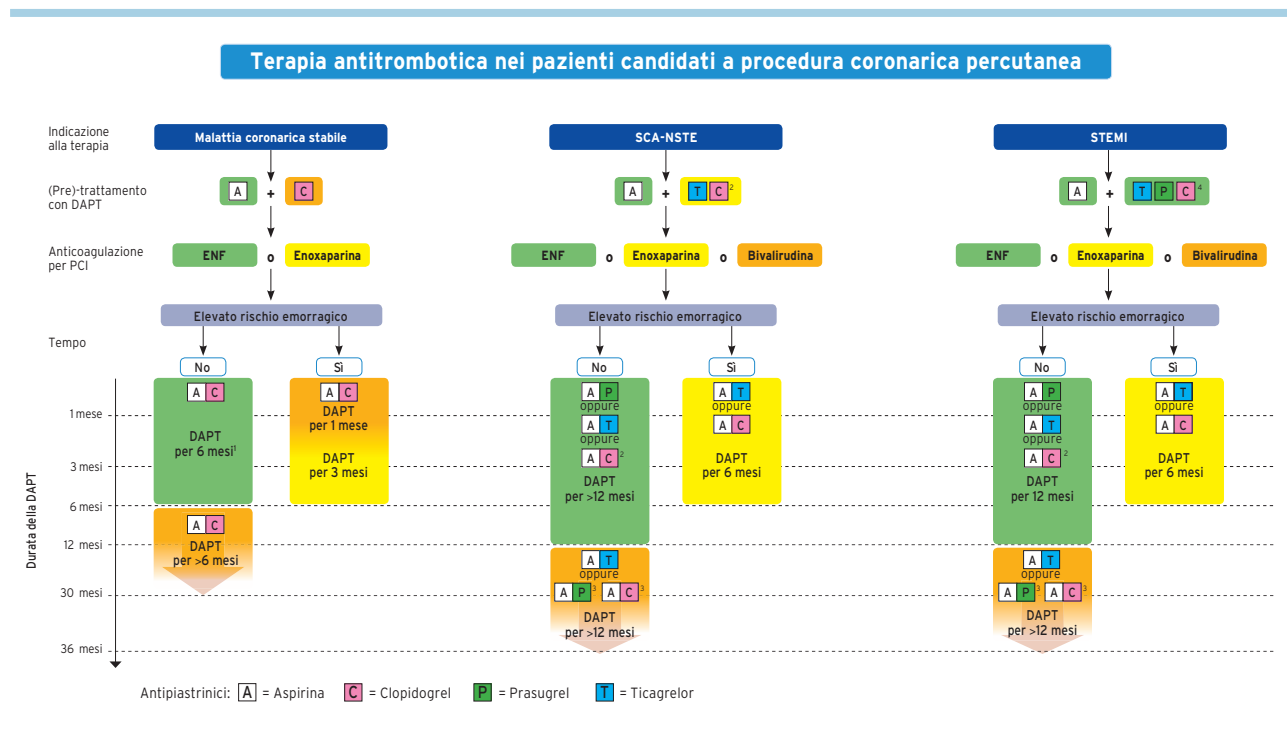
ase)<sup>678</sup> è stata dimostrata la validità della combinazione di rivaroxaban a dosaggio vascolare (2.5 mg bid) ed aspirina, ma il suo impiego nei pazienti con SCAD attiene alla prevenzione secondaria e non riguarda le procedure di rivascularizzazione miocardica.

### 17.2 Sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST

L'attivazione piastrinica e la cascata coagulativa rivestono un ruolo chiave nella fase iniziale e nell'evoluzione di una SCA, pertanto è fondamentale assicurare un'adeguata inibizione piastrinica ed un'adeguata anticoagulazione, soprattutto nei pazienti con SCA candidati a PCI.

#### 17.2.1 Scelta del trattamento e del pretrattamento

Nei pazienti con SCA-NSTE è raccomandata la DAPT con aspirina ed un potente inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> (prasugrel o ticagrelor) (v. materiale supplementare online)<sup>701,702</sup>. L'uso di clopidogrel è indicato esclusivamente quando sussistano controindicazioni alla somministrazione di prasugrel o ticagrelor o quando questi farmaci non siano disponibili. Sulla base dei risultati dello studio ACCOAST (Comparison of Prasugrel at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction)<sup>165</sup>, la somministrazione di prasugrel non è



**Figura 10.** Algoritmo per l'utilizzo dei farmaci antitrombotici nei pazienti candidati ad angioplastica coronarica (PCI). Per elevato rischio emorragico si intende un aumentato rischio di sanguinamento spontaneo in corso di duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) (es. PECISE-DAPT score  $\geq 25$ ). I codici di colore si riferiscono alle classi di raccomandazione delle linee guida ESC (verde = classe I; giallo = classe IIa; arancione = classe IIb).

ENF, eparina non frazionata; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; PRECISE-DAPT, PREDicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

<sup>1</sup>Dopo PCI con pallone medicato deve essere presa in considerazione la DAPT per 6 mesi (classe IIa).

<sup>2</sup>Clopidogrel quando il paziente non sia idoneo al trattamento con prasugrel o ticagrelor o nel contesto di una "de-escalation" della DAPT (classe IIb).

<sup>3</sup>Clopidogrel o prasugrel quando il paziente non sia idoneo al trattamento con ticagrelor.

<sup>4</sup>Pretrattamento prima della PCI al più tardi al momento della procedura; clopidogrel quando i potenti inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> sono controindicati o non disponibili (per gli score si rimanda alla Tabella 4 supplementare).

TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIocardICA

Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con malattia coronarica stabile candidati ad angioplastica coronarica

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Pretrattamento e terapia antiaggregante piastrinica</b>		
In caso di PCI elettiva, nei pazienti con anatomia coronarica nota nei quali è stato deciso di eseguire la procedura è raccomandato il trattamento con clopidogrel alla dose di 600 mg <sup>667,679,680</sup> .	I	A
Il pretrattamento con clopidogrel può essere preso in considerazione nei pazienti che molto probabilmente dovranno essere sottoposti a PCI.	IIb	C
Nei pazienti trattati con una dose di mantenimento di clopidogrel di 75 mg, qualora sia confermata l'indicazione alla PCI, può essere presa in considerazione un'ulteriore dose di carico di 600 mg.	IIb	C
<b>Trattamento periprocedurale</b>		
L'aspirina è indicata prima dell'impianto elettivo di stent <sup>681-683</sup> .	I	A
Una dose di carico orale di aspirina (150-300 mg per os o 75-250 mg e.v.) è raccomandata nei pazienti che non hanno ricevuto un pretrattamento.	I	C
Il clopidogrel (dose di carico di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die) è raccomandato in caso di impianto elettivo di stent <sup>684-688</sup> .	I	A
Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa devono essere presi in considerazione per il solo uso in "bail-out".	IIa	C
Il prasugrel e il ticagrelor possono essere presi in considerazione in particolari situazioni di impianto elettivo di stent ad alto rischio (es. pregressa trombosi dello stent o malattia del tronco comune).	IIb	C
L'eparina non frazionata è indicata quale terapia anticoagulante standard (70-100 U/kg) <sup>670,671</sup> .	I	B
La bivalirudina (bolo e.v. di 0.75 mg/kg seguito da 1.75 mg/kg/h per 4 h post-procedura) è indicata nei casi di trombocitopenia da eparina.	I	C
L'enoxaparina (0.5 mg/kg e.v.) deve essere presa in considerazione quale farmaco alternativo <sup>672,689</sup> .	IIa	B
Il cangrelor può essere preso in considerazione nei pazienti candidati a PCI naïve agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> <sup>673</sup> .	IIb	A
<b>Trattamento postprocedurale e di mantenimento</b>		
Si raccomanda la somministrazione a tempo indefinito di una monoterapia antiplastrinica, generalmente con aspirina <sup>681,683</sup> .	I	A
Si raccomanda di istruire il paziente sull'importanza di aderire alla terapia antiplastrinica.	I	C
Indipendentemente dal tipo di stent impiantato, nei pazienti con SCAD è raccomandata la DAPT con clopidogrel ed aspirina da somministrare generalmente per 6 mesi <sup>690-694</sup> .	I	A
Nei pazienti con SCAD trattati con BRS, la DAPT deve essere presa in considerazione per almeno 12 mesi e fino al completo riassorbimento dello scaffold, valutando in ciascun paziente il rischio emorragico ed ischemico.	IIa	C
Nei pazienti con SCAD trattati con pallone medicato, la DAPT deve essere presa in considerazione per 6 mesi <sup>369,371</sup> .	IIa	B
Nei pazienti con SCAD ritenuti ad elevato rischio emorragico (PRECISE-DAPT score ≥25), la DAPT deve essere presa in considerazione per 3 mesi <sup>695,696</sup> .	IIa	A
Nei pazienti con SCAD che non sono andati incontro ad un evento emorragico in corso di trattamento con DAPT e che presentano un basso rischio emorragico ma un elevato rischio trombotico, può essere presa in considerazione la prosecuzione della DAPT con clopidogrel oltre i 6 mesi e fino a 30 mesi <sup>697-700</sup> .	IIb	A
Nei pazienti con SCAD nei quali la somministrazione della DAPT per 3 mesi comporta problemi di sicurezza, può essere presa in considerazione una durata del trattamento limitata ad 1 mese.	IIb	C

BRS, scaffold biorassorbibile; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; e.v. per via endovenosa; PCI, angioplastica coronarica; PRECISE-DAPT, Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy; SCAD, malattia coronarica stabile.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Questa raccomandazione si riferisce agli stent il cui utilizzo è supportato da dati derivati da studi randomizzati di ampie dimensioni con valutazione di endpoint clinici, che hanno portato al rilascio incondizionato del marchio CE.

<sup>d</sup>Le evidenze a supporto di tale raccomandazione derivano da due studi che hanno valutato lo stent Endeavour a eluizione di zotarolimus in associazione ad una DAPT della durata di 3 mesi.

raccomandata nei pazienti nei quali non sia nota l'anatomia coronarica. Di contro, nello studio PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes)<sup>702</sup>, il pretrattamento con ticagrelor è risultato associato ad un beneficio precoce rispetto al clopidogrel, avallandone quindi il suo utilizzo, anche se occorre tenere presente che non esistono evidenze derivate da un confronto diretto tra le diverse strategie di pretrattamento.

**17.2.2 Trattamento periprocedurale**

La terapia anticoagulante è raccomandata in aggiunta a quella antiaggregante in tutti i pazienti con SCA-NSTE che devono

essere sottoposti a PCI<sup>703</sup>. In linea generale, deve essere evitato il crossover da un anticoagulante all'altro (in particolare tra ENF ed eparina a basso peso molecolare [EBPM]), fatta eccezione per l'aggiunta di ENF durante somministrazione di fondaparinux al momento della PCI<sup>704,705</sup>. Gli anticoagulanti parenterali devono essere sospesi post-PCI tranne in particolari contesti clinici, ad esempio in presenza di aneurisma e/o trombo VS o di FA che necessita di trattamento anticoagulante.

Una serie di studi ha confrontato la bivalirudina vs ENF nei pazienti con SCA sottoposti a PCI (v. materiale supplementare online). In alcuni l'utilizzo di inibitori GPIIb/IIIa era paragona-

**Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST candidati ad angioplastica coronarica**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Pretrattamento e terapia antiaggregante piastrinica</b>		
In assenza di controindicazioni, in tutti i pazienti è raccomandata l'aspirina ad una dose di carico iniziale di 150-300 mg (o 75-250 mg e.v.) seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die a lungo termine <sup>681,683,721</sup> .	I	A
In aggiunta all'aspirina si raccomanda un potente inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> da somministrare per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni quali un eccessivo rischio emorragico <sup>701,702,722,723</sup> . Le possibili opzioni comprendono:	I	A
• Prasugrel (alla dose di carico di 60 mg seguita da 10 mg/die) nei pazienti <i>naïve</i> agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> che devono essere sottoposti a PCI <sup>701</sup> .	I	B
• Ticagrelor (alla dose di carico di 180 mg seguita da 90 mg bid) indipendentemente dal precedente regime con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> <sup>702</sup> .	I	B
• Clopidogrel (alla dose di carico di 600 mg seguita da 75 mg/die) unicamente quando il prasugrel o il ticagrelor siano controindicati o non disponibili <sup>722-724</sup> .	I	B
Gli inibitori GPIIb/IIIa devono essere presi in considerazione per uso in "bail-out" in presenza di "no-reflow" o di complicanze trombotiche.	IIa	C
Ai fini del pretrattamento nei pazienti con SCA-NSTE candidati a procedura invasiva, al momento della diagnosi deve essere presa in considerazione la somministrazione di ticagrelor (alla dose di carico di 180 mg seguita da 90 mg bid) o di clopidogrel (alla dose di carico di 600 mg seguita da 75 mg/die) quando il ticagrelor non sia indicato.	IIa	C
Il cangrelor può essere preso in considerazione nei pazienti <i>naïve</i> agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> che devono essere sottoposti a PCI <sup>673</sup> .	IIb	A
Gli inibitori GPIIb/IIIa possono essere presi in considerazione nei pazienti <i>naïve</i> agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> che devono essere sottoposti a PCI.	IIb	C
Il pretrattamento con inibitori GPIIb/IIIa non è raccomandato nei pazienti senza anatomia coronarica nota <sup>713,714,725</sup> .	III	A
La somministrazione di prasugrel non è raccomandata nei pazienti senza anatomia coronarica nota <sup>165</sup> .	III	B
<b>Trattamento periprocedurale</b>		
In tutti i pazienti è raccomandata la terapia anticoagulante in aggiunta alla terapia antiaggregante piastrinica <sup>703,726</sup> .	I	A
Si raccomanda di selezionare la terapia anticoagulante soppesando il rischio sia ischemico che emorragico e valutando il profilo di efficacia-sicurezza dell'agente prescelto.	I	C
Si raccomanda la somministrazione di ENF.	I	C
Nei pazienti trattati con fondaparinux è indicata la somministrazione di un singolo bolo di ENF (85 UI/kg o 60 UI in caso di concomitante utilizzo di inibitori GPIIb/IIIa) <sup>727</sup> .	I	B
L'enoaparina deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con tale agente per via sottocutanea <sup>689</sup> .	IIa	B
La sospensione della terapia anticoagulante per via parenterale deve essere presa in considerazione immediatamente dopo una procedura invasiva.	IIa	C
La bivalirudina (bolo e.v. di 0.75 mg/kg seguito da 1.75 mg/kg/h per 4 h post-procedura) può essere presa in considerazione in alternativa all'ENF <sup>163,708,710,714,728</sup> .	IIb	A
Non è raccomandato il crossover da ENF a EBPM.	III	B

EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; e.v. per via endovenosa; GP, glicoproteina; PCI, angioplastica coronarica; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

bile nei soggetti trattati con bivalirudina o eparina, mentre in altri, prevalentemente quelli più datati, nel braccio randomizzato ad eparina gli inibitori GPIIb/IIIa sono stati utilizzati selettivamente. Tali trial sono stati oggetto di ampie revisioni in diverse metanalisi<sup>706-708</sup> e in una di queste, che ha incluso lo studio MATRIX ma non il VALIDATE-SWEDEHEART (Bivalirudin versus Heparin in ST-Segment and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy on the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) il trattamento con bivalirudina rispetto all'ENF non è risultato associato ad alcun beneficio significativo in termini di morte, MACE e IM<sup>708</sup>, ma ha comportato un aumento significativo del rischio di trombotosi dello stent ed una riduzione significativa del rischio emorragico. Quest'ultima tuttavia era correlata ad un

utilizzo non bilanciato degli inibitori GPIIb/IIIa nei due gruppi. Questi farmaci erano stati somministrati principalmente in combinazione con l'ENF. Di recente, lo studio VALIDATE-SWEDEHEART<sup>709</sup> di confronto tra ENF vs bivalirudina ha evidenziato analoghi pattern di rischio sia emorragico che ischemico in pazienti sottoposti a PCI prevalentemente mediante accesso radiale e con limitato utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa. Da sottolineare, tuttavia, che mentre studi precedenti avevano dimostrato una riduzione del rischio emorragico nei pazienti trattati con bivalirudina vs ENF, tale riscontro non è stato confermato dal VALIDATE-SWEDEHEART in un contesto contemporaneo caratterizzato dall'uso preferenziale dell'accesso radiale e dall'impiego selettivo di inibitori GPIIb/IIIa. Ancor più di recente, una metanalisi nella quale sono stati inclusi i dati aggiornati del VALIDATE-SWEDEHEART ha confermato che il trattamento con bivalirudina rispetto all'eparina si associa ad

una simile incidenza di morte per tutte le cause e di eventi ischemici dopo PCI per SCA<sup>710</sup>. Una correlazione significativa della bivalirudina con una riduzione del rischio emorragico è stata evidenziata unicamente nel caso di utilizzo non programmato di inibitori GPIIb/IIIa in combinazione con l'eparina. Pertanto, sulla base di quanto documentato negli studi sopramenzionati, l'ENF è principalmente raccomandata quale anticoagulante periprocedurale mentre la bivalirudina, in virtù della sua breve emivita e dei risultati favorevoli riportati in alcuni studi, può essere presa in considerazione in alternativa all'ENF in casi selezionati.

Successivamente ad una fase di trattamento conservativo, durante la quale viene generalmente somministrato il fondaparinux sulla base dei risultati dello studio OASIS-5 (Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions 5)<sup>711</sup>, in alcuni pazienti può rendersi necessario l'intervento di cateterismo cardiaco. Da sottolineare che, in ragione del rischio più elevato di trombosi del catetere osservato con la somministrazione di fondaparinux, nei pazienti da sottoporre a PCI deve necessariamente essere aggiunta l'ENF a dosaggio pieno al fine di prevenire la formazione di trombi. In caso di PCI, l'anticoagulazione con enoxaparina deve essere presa in considerazione nei pazienti pretrattati con tale farmaco per via sottocutanea. Una recente metaanalisi condotta in pazienti con SCA-NSTE ha riportato un beneficio dell'enoxaparina rispetto all'ENF nel ridurre la mortalità e le complicanze emorragiche<sup>689</sup>; tuttavia in tale metaanalisi non erano inclusi studi randomizzati che avessero specificatamente arruolato pazienti con SCA-NSTE essendo per lo più basata su studi non randomizzati di confronto.

La maggior parte dei trial che hanno valutato l'impiego degli inibitori GPIIb/IIIa in pazienti sottoposti a PCI sono stati tutti condotti prima dell'avvento del trattamento di routine per via orale con DAPT ed hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di eventi ischemici a favore della combinazione degli inibitori GPIIb/IIIa con l'ENF rispetto all'ENF da sola, determinata prevalentemente da una minore incidenza di IM<sup>712</sup>. Tuttavia, dato che la coronarografia e la PCI venivano eseguite più tardivamente rispetto a quanto raccomandato attualmente, si osservava invariabilmente un rischio di sanguinamenti maggiori. Nel complesso, non esistono evidenze incontrovertibili a sostegno di un beneficio aggiuntivo conferito dall'uso "upstream" di routine degli inibitori GPIIb/IIIa nei pazienti con SCA-NSTE in trattamento con DAPT che devono essere sottoposti ad angiografia coronarica<sup>713,714</sup>. Nel contesto di una potente inibizione piastrinica con ticagrelor o prasugrel, essendo disponibili solo pochi dati derivati da studi randomizzati sull'impiego degli inibitori GPIIb/IIIa, l'uso routinario di tali agenti non può essere raccomandato ma deve essere preso in considerazione in situazioni di "bail-out" o in caso di complicanze trombotiche o eventualmente in caso di PCI ad alto rischio in pazienti non pretrattati con inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>. Le evidenze disponibili sull'impiego del cangrelor indicano che i potenziali benefici prescindono dalla presentazione clinica e, quindi, analogamente ai pazienti con SCAD, il cangrelor può essere preso in considerazione in particolari contesti nei pazienti *naïve* agli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> candidati a PCI.

### 17.2.3 Trattamento postprocedurale e di mantenimento

Indipendentemente dal tipo di stent impiantato, dopo PCI per SCA-NSTE è raccomandata la DAPT con un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> in associazione all'aspirina da somministrare

generalmente per 12 mesi. Di recente, tale nozione è stata avvalorata nel contesto della pratica interventistica contemporanea dallo studio multicentrico, prospettico, randomizzato SMART-DATE (Smart Angioplasty Research Team-safety of 6-month duration of Dual Antiplatelet Therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome), nel quale 2712 pazienti con SCA-NSTE o STEMI sottoposti a PCI sono stati assegnati al trattamento con DAPT della durata di 6 o  $\geq 12$  mesi. Se da un lato l'endpoint primario – un composito di morte da ogni causa, IM o ictus – non ha confermato il beneficio della DAPT prolungata rispetto a 6 mesi di DAPT (incidenza cumulativa di eventi 4.7 per DAPT prolungata vs 4.2% per DAPT di 6 mesi; differenza di rischio assoluto 0.5%; limite superiore dell'IC 95% ad una coda 1.8%; p per non inferiorità = 0.03 con un margine predefinito di non inferiorità del 2.0%), dall'altro lato nel gruppo randomizzato a DAPT per 6 mesi è stata riportata una incidenza più elevata di IM rispetto al gruppo assegnato a DAPT prolungata (1.8 vs 0.8%; p=0.02). Inoltre, la somministrazione prolungata della DAPT non ha avuto un impatto significativo sull'incidenza di sanguinamenti BARC di tipo 2-5 (HR 0.69, IC 95% 0.45-1.05; p=0.09). Come riportato dagli autori, l'aumento del rischio di IM associato alla DAPT somministrata per 6 mesi e l'ampio margine di non inferiorità non depongono a favore della sicurezza della DAPT a breve termine in questo contesto, ma denotano come la DAPT prolungata debba ancora essere considerata lo standard di cura per i pazienti con SCA che non presentino un eccessivo rischio emorragico<sup>715</sup>.

In particolari scenari clinici, la durata standard della DAPT può essere abbreviata (<12 mesi) o prolungata (>12 mesi). Inoltre, una serie di studi clinici randomizzati hanno valutato lo "switching" e ancor più la "de-escalation" della DAPT (vale a dire il passaggio da un potente inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> al clopidogrel)<sup>716,717</sup>. I fattori che sottendono una "de-escalation" della DAPT sono di tipo clinico (l'occorrenza di sanguinamenti o un presunto rischio emorragico elevato) e socio-economico<sup>716</sup>. Sulla base dei recenti risultati dello studio TROPICAL-ACS (Testing responsiveness to platelet inhibition on chronic antiplatelet treatment for acute coronary syndromes)<sup>717</sup>, in alternativa alla somministrazione per 12 mesi di potenti inibitori piastrinici nei pazienti con SCA (sia SCA-NSTE che STEMI) può essere preso in considerazione un approccio alla "de-escalation" della DAPT guidato dal test di funzionalità piastrinica, in particolar modo in quei pazienti che difficilmente saranno in grado di tollerare una potente inibizione piastrinica a lungo termine. Per una descrizione più dettagliata degli studi incentrati sulla durata della DAPT e sullo "switching" da un antiplastrinico ad un altro, si rimanda il lettore al documento International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor-Inhibiting Therapies<sup>718</sup> e al documento ESC del 2017 "Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease"<sup>410</sup>. Al termine della DAPT è raccomandata l'assunzione a tempo indefinito di una monoterapia antiplastrinica (generalmente con aspirina) ed i pazienti sottoposti ad impianto di stent devono essere incoraggiati a non interrompere anticipatamente la terapia antiplastrinica orale<sup>677,19</sup>.

Sulla base dei risultati dello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial infarction 51)<sup>720</sup> condotto nel contesto delle SCA-NSTE e dello STEMI, nei pazienti senza

**Raccomandazioni per il trattamento postprocedurale e di mantenimento nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST o infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST candidati ad angioplastica coronarica**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
In assenza di controindicazioni quali un eccessivo rischio emorragico (PRECISE-DAPT score $\geq 25$ ), nei pazienti con SCA sottoposti ad impianto di stent è raccomandata la DAPT con un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> per 12 mesi in aggiunta all'aspirina <sup>701,702,722,723</sup> .	I	A
Nei pazienti con SCA sottoposti ad impianto di stent che presentano un elevato rischio emorragico (PRECISE-DAPT score $\geq 25$ ) deve essere presa in considerazione l'interruzione dopo 6 mesi della terapia con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> <sup>729,730</sup> .	IIa	B
Nei pazienti con SCA trattati con BRS, la DAPT deve essere presa in considerazione per almeno 12 mesi e fino al completo riassorbimento dello scaffold, valutando in ciascun paziente il rischio emorragico ed ischemico.	IIa	C
Nei pazienti con SCA che non sono ritenuti idonei a tollerare una potente inibizione piastrinica per 12 mesi, la "de-escalation" del trattamento con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> (con il passaggio da prasugrel o ticagrelor a clopidogrel) guidato dai test di funzionalità piastrinica può essere preso in considerazione quale strategia alternativa per la DAPT.	IIb	B
Nei pazienti con SCA che non sono andati incontro ad un evento emorragico in corso di trattamento con DAPT, può essere presa in considerazione la prosecuzione della DAPT oltre i 12 mesi <sup>700,731</sup> .	IIb	A
Nei pazienti con IM ad elevato rischio ischemico <sup>c</sup> che hanno tollerato la DAPT senza manifestare complicanze emorragiche, il ticagrelor alla dose di 60 mg bid protratto oltre i 12 mesi in aggiunta all'aspirina può essere preferibile rispetto al clopidogrel o al prasugrel <sup>732-734</sup> .	IIb	B
Nei pazienti con SCA senza pregresso ictus/TIA ad elevato rischio ischemico ma a basso rischio emorragico in trattamento con aspirina e clopidogrel può essere presa in considerazione la somministrazione di rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid per circa 12 mesi) dopo sospensione della terapia anticoagulante per via parenterale <sup>720</sup> .	IIb	B

BRS, scaffold biorassorbibile; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; IM, infarto miocardico; PRECISE-DAPT, PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy; SCA, sindrome coronarica acuta; TIA, attacco ischemico transitorio.  
<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Da considerarsi elevato in presenza di età  $\geq 50$  anni e di una delle seguenti caratteristiche aggiuntive di alto rischio: età  $\geq 65$  anni, diabete mellito che necessita di terapia medica, un altro pregresso episodio di IM spontaneo, malattia coronarica multivasale o disfunzione renale cronica definita da una clearance della creatinina stimata  $< 60$  ml/min.

pregresso ictus/TIA ad elevato rischio ischemico ma a basso rischio emorragico in trattamento con aspirina e clopidogrel può essere presa in considerazione la somministrazione di rivaroxaban a basse dosi dopo sospensione della terapia anticoagulante per via parenterale. Da sottolineare, tuttavia, che il rivaroxaban non è stato valutato in pazienti trattati con gli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> più potenti.

### 17.3 Infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST

#### 17.3.1 Scelta del trattamento e del pretrattamento

I pazienti con STEMI candidati a PCI primaria devono essere trattati con aspirina in associazione ad un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> non appena viene formulata la diagnosi di STEMI. Alla stregua di quanto raccomandato per il trattamento dei pazienti con SCA-NSTE, la DAPT costituita da aspirina ed un potente inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> (prasugrel o ticagrelor) rappresenta la terapia cardine anche per i pazienti colpiti da STEMI<sup>701,702</sup>. Per entrambi questi farmaci antiplastrinici sono state pubblicate diverse sottoanalisi nei pazienti con STEMI (v. materiale supplementare online), mentre esistono solamente pochi dati derivati da trial randomizzati di confronto tra ticagrelor e prasugrel condotti in questo ambito. Recentemente, lo studio PRAGUE-18 (Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction)<sup>725</sup>, seppur gravato da una limitata potenza statistica, ha documentato un analogo profilo di efficacia e sicurezza per ticagrelor e prasugrel nel contesto della PCI primaria ma, qualora questi potenti inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> siano controindicati o non disponibili, deve essere somministrato il clopidogrel<sup>724</sup>. Nello studio ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST-Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery)<sup>736</sup>, che ha valutato il pretrattamen-

to con ticagrelor, non sono state rilevate differenze significative fra i due bracci di trattamento nei livelli dei due endpoint primari surrogati misurati prima dell'esecuzione della PCI (flusso TIMI e risoluzione del soprasslivellamento del tratto ST), così come nell'incidenza dell'endpoint ischemico combinato (morte, IM, ictus, trombosi dello stent e rivascularizzazione d'urgenza). Ciononostante, sia nello studio TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) che nello studio PLATO, il pretrattamento faceva parte integrante del regime terapeutico per i pazienti con STEMI.

#### 17.3.2 Trattamento periprocedurale

Nel contesto della PCI primaria per STEMI è assolutamente necessario procedere immediatamente alla somministrazione di un'adeguata terapia anticoagulante con ENF, bivalirudina o enoxaparina quali possibili opzioni attualmente disponibili. Una serie di RCT hanno confrontato la bivalirudina con l'ENF in diversi contesti e in associazione a diverse modalità di utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa (v. materiale supplementare online). Nell'ambito della PCI primaria, le principali raccomandazioni sono per l'impiego dell'ENF, riservando l'uso della bivalirudina in casi selezionati, analogamente a quanto definito per la PCI nei pazienti con SCA-NSTE e si basano fondamentalmente sulle evidenze derivate dagli stessi trial clinici<sup>706,709</sup> (v. sezione 17.2.2).

In alternativa all'ENF, nei pazienti con STEMI deve essere presa in considerazione l'enoxaparina, stante i risultati dello studio ATOLL (Acute STEMI Treated with primary PCI and intravenous enoxaparin Or UFH to Lower ischaemic and bleeding events at short- and Long-term follow-up)<sup>737</sup>, trial randomizzato in aperto di confronto vs ENF.

Numerosi trial clinici, condotti quando ancora il pretrattamento ed i potenti inibitori piastrinici non erano utilizzati di

**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA**

routine nella pratica clinica, hanno documentato un beneficio clinico derivante dagli inibitori GPIIb/IIIa somministrati in associazione all'ENF nei pazienti sottoposti a PCI primaria<sup>738,739</sup>. In una metanalisi l'uso degli inibitori GPIIb/IIIa è risultato determinare un significativo miglioramento della sopravvivenza, soprattutto nei pazienti con STEMI ad alto rischio, ma a fronte di un rischio di sanguinamenti più elevato<sup>740</sup>. Precedenti studi mirati hanno specificatamente valutato l'opportunità o meno del trattamento "upstream"<sup>741,742</sup>. In base all'evidenza disponibile, non può essere raccomandata la somministrazione intracoronarica o e.v. routinaria degli inibitori GPIIb/IIIa – indipendentemente dal fatto se sia effettuata "upstream" o nel laboratorio di emodinamica. L'utilità degli inibitori GPIIb/IIIa è incerta soprattutto quando vengono utilizzati potenti inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> come prasugrel o ticagrelor caratterizzati da un rapido meccanismo d'azione (generalmente entro 1 h). Di contro, gli inibitori GPIIb/IIIa rappresentano un'opzione terapeutica per l'uso in "bail-out", anche se non esistono RCT condotti in questo specifico contesto, o nella PCI ad alto rischio quando il paziente non sia stato pretrattato con inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>. Sulla base di quanto riportato in precedenza (v. sezioni 17.1 e 17.2), in particolari contesti di pazienti naïve agli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> candidati a PCI può essere preso in considerazione il cangrelor.

**17.3.3 Trattamento postprocedurale e di mantenimento**

Dopo PCI per STEMI è raccomandata la DAPT con un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> in associazione all'aspirina da somministrare generalmente per 12 mesi. Le raccomandazioni per il mantenimento della DAPT sono solitamente analoghe a quelle previste per i pazienti con SCA-NSTE riportate nella sezione 17.2.3.

**Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST candidati ad angioplastica coronarica**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Pretrattamento e terapia antiaggregante piastrinica</b>		
In assenza di controindicazioni, in tutti i pazienti è raccomandata l'aspirina ad una dose di carico iniziale di 150-300 mg (o 75-250 mg e.v.) seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die a lungo termine indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata <sup>681,683,721</sup> .	I	A
Prima della PCI (o al massimo contestualmente alla PCI) è raccomandato il trattamento con un potente inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> (prasugrel o ticagrelor) o con clopidogrel quando gli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> siano controindicati o non disponibili, da somministrare per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni quali un eccessivo rischio emorragico <sup>701,702,724,723</sup> .	I	A
Gli inibitori GPIIb/IIIa devono essere presi in considerazione per uso in "bail-out" in presenza di "no-reflow" o di complicanze trombotiche.	Ila	C
Il cangrelor può essere preso in considerazione nei pazienti naïve agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> che devono essere sottoposti a PCI <sup>673</sup> .	Ilb	A
Gli inibitori GPIIb/IIIa possono essere presi in considerazione nei pazienti naïve agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> che devono essere sottoposti a PCI.	Ilb	C

(continua)

**Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST candidati ad angioplastica coronarica (segue)**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Trattamento periprocedurale</b>		
Durante PCI, in tutti i pazienti è raccomandata la terapia anticoagulante in aggiunta alla terapia antiaggregante piastrinica <sup>703,726</sup> .	I	A
Si raccomanda la somministrazione routinaria di ENF.	I	C
Deve essere presa in considerazione la somministrazione routinaria di enoxaparina <sup>737</sup> .	Ila	B
Può essere presa in considerazione la somministrazione routinaria di bivalirudina <sup>708,710,728,744-746</sup> .	Ilb	A

ENF, eparina non frazionata; e.v. per via endovenosa; GP, glicoproteina; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

**17.4 Bypass aortocoronarico**

La terapia antitrombotica pre- e post-BPAC è stata oggetto del documento ESC del 2017 "Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease"<sup>410</sup> e, dopo aver esaminato la letteratura pubblicata successivamente, questa Task Force ne conferma le raccomandazioni e ritiene che non vi siano elementi tali da giustificarne un ulteriore aggiornamento. Di

**Duplica terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti candidati a intervento di chirurgia cardiaca**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda all'Heart Team di valutare in ciascun paziente il rischio ischemico ed emorragico al fine di orientare la tempistica del BPAC e la terapia antitrombotica da istituire.	I	C
Nei pazienti trattati con aspirina candidati a chirurgia cardiaca non in emergenza si raccomanda la prosecuzione della terapia nel corso dell'intera fase perioperatoria adottando un regime giornaliero a basse dosi.	I	C
Nei pazienti trattati con DAPT dopo impianto di stent che devono essere sottoposti ad intervento di chirurgia cardiaca si raccomanda di ripristinare il trattamento con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> in fase postoperatoria non appena sia ritenuto sicuro, così da proseguire la DAPT fino al completamento della durata raccomandata.	I	C
Nei pazienti con SCA (sia SCA-NSTE che STEMI) trattati con DAPT che devono essere sottoposti a BPAC e non necessitano di TAO a lungo termine si raccomanda di ripristinare il trattamento con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> dopo l'intervento non appena sia ritenuto sicuro e di proseguirne la somministrazione per 12 mesi.	I	C
Nei pazienti trattati con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> candidati a chirurgia cardiaca non in emergenza deve essere presa in considerazione l'opportunità di rinviare l'intervento di almeno 3, 5 e 7 giorni dopo sospensione della somministrazione rispettivamente di ticagrelor, clopidogrel o prasugrel <sup>747-749</sup> .	Ila	B
Nei pazienti con pregresso IM sottoposti a BPAC che presentano un elevato rischio di sanguinamenti severi (PRECISE-DAPT score ≥25) deve essere presa in considerazione l'interruzione dopo 6 mesi della terapia con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> .	Ila	C

(continua)

**Duplica terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti candidati a intervento di chirurgia cardiaca (segue)**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti che hanno assunto in tempi recenti inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> può essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire un test di funzionalità piastrinica al fine di orientare la decisione sulla tempistica dell'intervento di chirurgia cardiaca <sup>193,750-752</sup> .	IIb	B
Nei pazienti con pregresso IM sottoposti a BPAC che sono ritenuti ad elevato rischio ischemico ed hanno tollerato la DAPT senza manifestare complicanze emorragiche, può essere presa in considerazione l'opportunità di prolungare la DAPT fino a 36 mesi.	IIb	C

BPAC, bypass aortocoronarico; DAPT, duplica terapia antiaggregante piastrinica; IM, infarto miocardico; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TAO, terapia anticoagulante orale.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

conseguenza, le raccomandazioni riportate nella relativa tabella di questa sezione sono integralmente riprese dal "Focused Update", al quale si rimanda il lettore per maggiori dettagli.

**17.5 Condizioni particolari**

**17.5.1 Terapia antitrombotica dopo angioplastica coronarica nei pazienti che necessitano di anticoagulazione orale**

L'aggiunta della DAPT alla TAO, rispetto alla TAO da sola, comporta un aumento di 2-3 volte del rischio di complicanze emorragiche, il che implica che deve essere attuato ogni sforzo per scongiurare l'occorrenza di tali eventi (Tabella 8)<sup>753</sup>. Il rischio ischemico vs emorragico connesso con una triplice terapia di durata relativamente breve (≤6 mesi) rispetto ad una duplica terapia con clopidogrel in associazione ad un anticoagulante orale deve essere soppesato su base individuale. Occorre sottolineare, tuttavia, che gli studi randomizzati condotti finora allo scopo di analizzare la durata ottimale della triplice terapia o i benefici conferiti dai NOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK) non sono dotati di sufficiente potenza statistica per valutare gli eventi ischemici. Non esistono attualmente dati sull'efficacia della duplica terapia (un singolo antiaggregante e l'anticoagulante) nei pazienti ad alto rischio di ictus o di recidive ischemiche<sup>754-757</sup>. Nei principali trial, sebbene non sia stata riportata un'interazione tra la durata della triplice terapia e la presentazione clinica (SCA vs non SCA), l'incidenza di eventi emorragici raggiungeva un picco nei primi 30 giorni dall'inizio della triplice terapia ed era doppia rispetto all'incidenza di eventi coronari acuti (reinfarto o trombosi dello stent). Pertanto, sulla base di queste osservazioni, la durata della triplice terapia deve essere ridotta al minimo in relazione al rischio sia emorragico che ischemico (v. Tabelle 8-10 ai fini del processo decisionale). Nei pazienti stabili che non sono andati incontro ad alcun evento, si suggerisce fortemente di sospendere la somministrazione di qualsiasi agente antiplastrinico dopo 1 anno dall'impianto di stent, mentre la duplica terapia può eventualmente essere proseguita oltre i 12 mesi tenendo conto delle caratteristiche di alto rischio connesse con tale procedura ed esplicitate nella Tabella 9.

**Tabella 8.** Strategie per prevenire l'insorgenza di complicanze emorragiche nei pazienti trattati con anticoagulanti orali.

Valutare il rischio ischemico ed emorragico utilizzando score predittivi validati (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, ABC e HAS-BLED) ponendo particolare attenzione ai fattori di rischio modificabili.
Ridurre al minimo la durata della triplice terapia; dopo PCI prendere in considerazione la duplica (TAO in associazione a clopidogrel) invece della triplice terapia.
In assenza di controindicazioni, prendere in considerazione i NOAC invece degli AVK.
Quando vengono somministrati gli AVK, prendere in considerazione un INR target ai limiti inferiori del range raccomandato e mantenere i valori di INR nel range terapeutico il più a lungo possibile.
Prediligere il clopidogrel come inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> .
Somministrare l'aspirina a basse dosi (≤100 mg/die)
Utilizzare di routine gli inibitori di pompa protonica.

ABC, età, biomarcatori e storia clinica; AVK, antagonisti della vitamina K; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio o tromboembolismo (2 punti) - malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; HAS-BLED, ipertensione, disfunzione renale/epatica, ictus, storia di sanguinamento o predisposizione ad eventi emorragici, INR labile, età avanzata, concomitante abuso di alcool/sostanze; INR, international normalized ratio; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; PCI, angioplastica coronarica; TAO, terapia anticoagulante orale. Adattata da Valgimigli et al.<sup>410</sup>.

**Tabella 9.** Caratteristiche di alto rischio per l'occorrenza di eventi ischemici.

Pregressa trombosi dello stent in corso di adeguata terapia antiaggregante piastrinica
Impianto di stent nell'ultimo vaso pervio
Malattia multivasale diffusa, in particolare in pazienti diabetici
Insufficienza renale cronica (clearance della creatinina <60 ml/min)
Impianto di almeno tre stent
Trattamento di almeno tre lesioni
Impianto di due stent per il trattamento di lesioni in biforcazione
Lunghezza totale dello stent >60 mm
Trattamento di un'occlusione totale cronica
Pregressa STEMI

STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

**Tabella 10.** Profili del paziente sfavorevoli all'associazione della terapia anticoagulante con la terapia antiaggregante piastrinica.

Limitata aspettativa di vita
Cancro attivo
Scarsa aderenza prevista
Deficit mentale
Insufficienza renale terminale
Età avanzata
Pregressa sanguinamento maggiore/pregressa ictus emorragico
Abuso cronico di alcool
Anemia
Eventi emorragici clinicamente significativi in corso di duplica terapia antitrombotica

TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

**Durata della duplice terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante orale**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti candidati ad impianto di stent coronarico è raccomandato il trattamento periprocedurale con aspirina e clopidogrel.	I	C
Nei pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, deve essere presa in considerazione la triplice terapia con aspirina, clopidogrel e un anticoagulante orale da somministrare per 1 mese <sup>755</sup> .	IIa	B
Nei pazienti con SCA ad alto rischio ischemico o con altre caratteristiche anatomiche/procedurali che prevalgono rispetto al rischio emorragico deve essere presa in considerazione la prosecuzione della triplice terapia con aspirina, clopidogrel e un anticoagulante orale fino a 6 mesi <sup>755</sup> .	IIa	B
Nei pazienti nei quali il rischio emorragico risulta superiore a quello ischemico, in alternativa alla triplice terapia antitrombotica per 1 mese deve essere presa in considerazione la duplice terapia con clopidogrel 75 mg/die in associazione ad un anticoagulante orale <sup>754,756,757</sup> .	IIa	A
Nei pazienti con FA non valvolare che necessitano di terapia antiaggregante e anticoagulante deve essere preferita la somministrazione dei NOAC piuttosto che degli AVK <sup>758-760</sup> .	IIa	A
Nei pazienti con indicazione al trattamento con AVK in associazione ad aspirina e/o clopidogrel deve essere accuratamente regolato il dosaggio degli AVK mirando ad un INR target ai limiti inferiori del range raccomandato mantenendo un tempo medio trascorso nel range terapeutico >65% <sup>754,755</sup> .	IIa	B
Nei pazienti trattati con anticoagulanti orali deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia antiaggregante piastrinica dopo 12 mesi <sup>753</sup> .	IIa	B
In caso di somministrazione dei NOAC in associazione ad aspirina e/o clopidogrel deve essere preso in considerazione il dosaggio più basso dimostratosi efficace nel prevenire l'ictus negli studi condotti nel contesto della FA <sup>c</sup> .	IIa	C
In caso di somministrazione di rivaroxaban in associazione ad aspirina e/o clopidogrel può essere utilizzato il dosaggio di 15 mg/die piuttosto che 20 mg/die <sup>756</sup> .	IIb	B
In caso di somministrazione di dabigatran in associazione ad aspirina o clopidogrel può essere preferito il dosaggio di 150 mg bid piuttosto che 110 mg bid <sup>757</sup> .	IIb	B
L'uso di ticagrelor o prasugrel non è raccomandato per la triplice terapia antitrombotica con aspirina e un anticoagulante orale.	III	C

AVK, antagonisti della vitamina K; FA, fibrillazione atriale; INR, international normalized ratio; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; SCA, sindrome coronarica acuta.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Apixaban 5 mg bid o 2.5 mg bid in presenza di almeno due dei seguenti fattori: età ≥80 anni, peso ≤60 kg o creatinina sierica ≥1.5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatran 110 mg o 150 mg bid; ed edoxaban 60 mg/die o 30 mg/die in presenza di uno dei seguenti fattori: clearance della creatinina 30-50 ml/min; peso ≤60 kg; uso concomitante di verapamil, chinidina o dronedarone; rivaroxaban 20 mg/die o 15 mg/die in presenza di clearance della creatinina 30-49 ml/min.

In ragione del ridotto rischio emorragico documentato negli ampi studi di fase 3, deve essere preferita la somministrazione dei NOAC rispetto agli AVK. Nello studio PIONEER (Prevention of bleeding in patients with AF undergoing PCI)<sup>756</sup> e più recentemente nello studio RE-DUAL (Randomised Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention)<sup>757</sup>, che hanno entrambi confrontato il trattamento con NOAC in associazione alla monoterapia antiaggregante vs la triplice terapia con AVK in associazione alla DAPT, il regime con duplice terapia antitrombotica ha comportato in maniera univoca un rischio emorragico significativamente inferiore. Nel RE-DUAL, ambedue i dosaggi di dabigatran (150 mg e 110 mg bid) sono risultati associati ad una significativa riduzione degli eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti rispetto alla triplice terapia con warfarin. Tuttavia, rispetto alla triplice terapia, la somministrazione di dabigatran a basse dosi (110 mg bid), ma non quella ad alte dosi (150 mg bid), ha determinato un aumento dell'incidenza di IM (4.5 vs 3.0%, p=0.09) e di trombosi dello stent (1.5 vs 0.8%, p=0.15). Il dato, seppur non raggiungendo la significatività statistica, ha destato perplessità sull'efficacia del dosaggio ridotto di dabigatran in associazione alla monoterapia antiaggregante nel prevenire gli eventi coronarici, portando quindi all'indicazione di prediligere il dosaggio di 150 mg bid. Al momento, relativamente all'adozione di un approccio con duplice terapia, le evidenze disponibili sono incentrate sull'uso di AVK, rivaroxaban e dabigatran, ma nessuno degli studi era dotato di adeguata potenza statistica per valutare l'efficacia nel prevenire la trombosi dello stent o gli eventi tromboembolici e solamente nel RE-DUAL è stato utilizzato un dosaggio dei NOAC che si era precedentemente dimostrato efficace nel prevenire gli eventi tromboembolici. Degli studi attualmente in corso, l'AUGUSTUS (NCT02415400) valuterà l'efficacia di apixaban in un contesto analogo, in associazione o meno all'aspirina, mentre l'ENTRUST-AF-PCI (Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention; NCT02866175) valuterà l'efficacia di edoxaban nel contesto della triplice terapia.

Nella Figura 11 è illustrato un algoritmo per l'instaurazione della DAPT nei pazienti con indicazione alla TAO candidati a PCI con le relative classi di raccomandazione per ciascun regime terapeutico. Per maggiori dettagli sugli studi che hanno valutato la triplice terapia (DAPT in associazione a TAO) e le relative problematiche, si rimanda il lettore al documento ESC del 2017 "Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease"<sup>410</sup>.

**17.5.2 La rivascularizzazione nei pazienti con insufficienza renale**

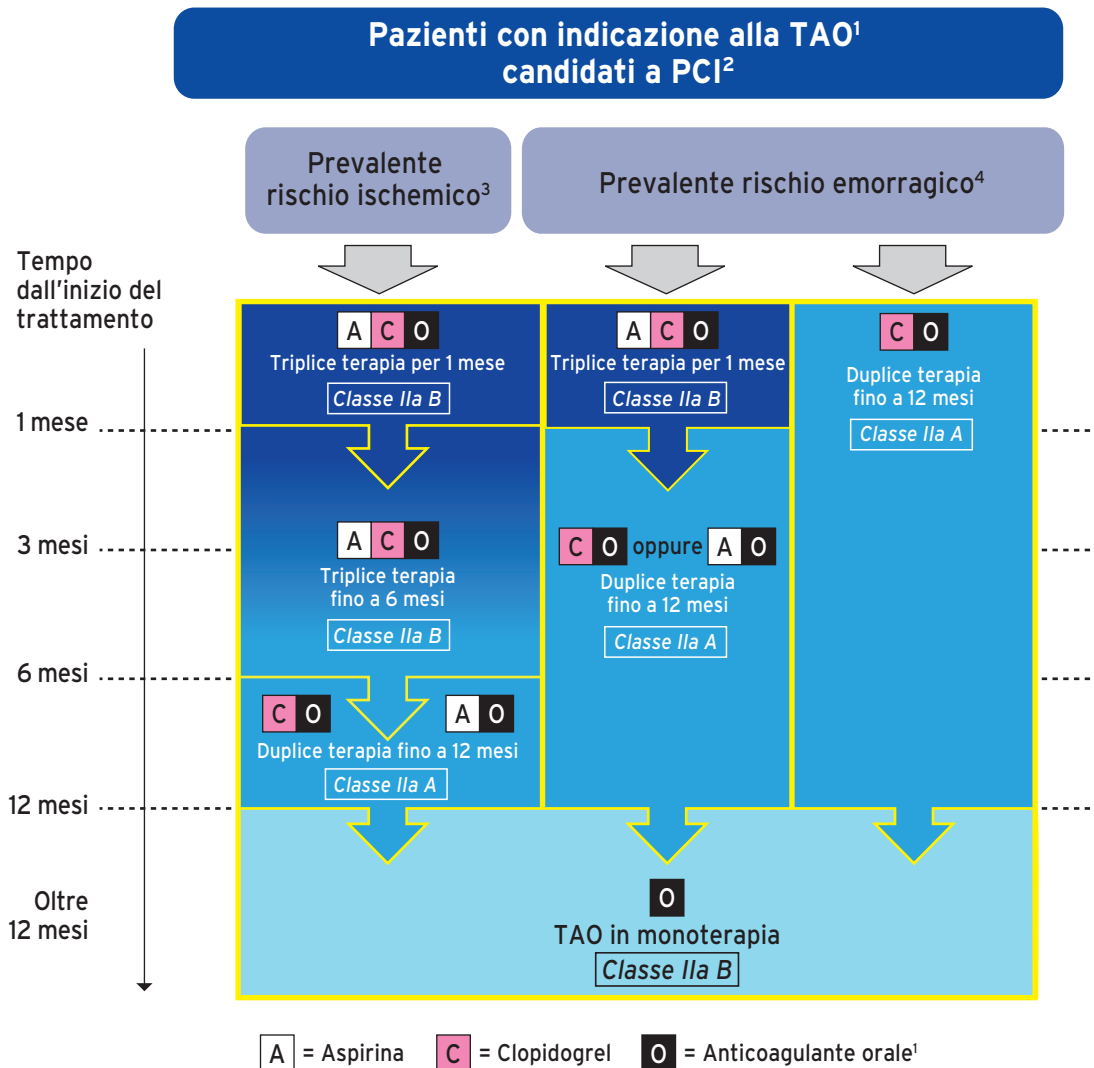
Si rimanda il lettore al materiale supplementare online.

**17.5.3 Monitoraggio della terapia antiaggregante (test di funzionalità piastrinica e genotipizzazione)**

Si rimanda il lettore al materiale supplementare online.

**17.5.4 La chirurgia nei pazienti in trattamento con duplice terapia antiaggregante piastrinica**

Si rimanda il lettore al documento ESC del 2017 "Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease"<sup>410</sup>.



**Figura 11.** Algoritmo per la duplice terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO) candidati ad angioplastica coronarica (PCI).

I codici di colore indicano il numero dei farmaci antitrombotici concomitanti. Per triplice terapia si intende il trattamento con DAPT in associazione ad un anticoagulante orale. Per duplice terapia si intende il trattamento con un singolo antiaggregante piastrinico (aspirina o clopidogrel) in associazione ad un anticoagulante orale.

ABC, età, biomarcatori e storia clinica; HAS-BLED, ipertensione, disfunzione renale/epatica, ictus, storia di sanguinamento o predisposizione ad eventi emorragici, INR labile, età avanzata, concomitante abuso di alcool/sostanze.

<sup>1</sup>Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sono da preferire gli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOAC) rispetto agli antagonisti della vitamina K (classe IIaA).

<sup>2</sup>Indipendentemente dalla strategia di trattamento, durante PCI è raccomandata la somministrazione periprocedurale di aspirina e clopidogrel.

<sup>3</sup>Per elevato rischio ischemico si intende una presentazione clinica con acuzie o caratteristiche anatomiche/procedurali che possono indurre un aumentato rischio di infarto miocardico.

<sup>4</sup>Il rischio emorragico può essere stimato utilizzando gli score HAS-BLED o ABC.

### 17.6 Le lacune nelle evidenze

Non esistono studi che abbiano specificatamente valutato il pretrattamento con prasugrel in fase preospedaliera nei pazienti con STEMI, né studi che abbiano indagato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con ticagrelor al momento del ricovero in ospedale nei pazienti con SCA-NSTE.

Resta da definire l'efficacia e la sicurezza del trattamento a breve termine con i potenti antiaggreganti piastrinici prasugrel e ticagrelor nei pazienti con SCAD, anche se relativamente a questo aspetto sono attualmente in corso i trial clinici ALPHEUS (Assessment of Loading With the P2Y<sub>12</sub> Inhibitor Ti-

cagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting; NCT02617290) e SASSICAIA (Comparison of Loading Strategies With Antiplatelet Drugs in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention; NCT02548611).

Resta altresì da definire il beneficio clinico derivante dal trattamento con DAPT di breve durata seguita dalla monoterapia a lungo termine con ticagrelor (previa sospensione della somministrazione di aspirina), ma informazioni in merito saranno fornite dagli studi attualmente in corso GLOBAL LEADERS (Long-term ticagrelor monotherapy versus stan-

**TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA**

dard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation; NCT01813435) e TWILIGHT (Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention; NCT02270242).

**18. RAPPORTO TRA VOLUME ED OUTCOME DELLE PROCEDURE DI RIVASCOLARIZZAZIONE**

L'esperienza degli operatori influisce sull'outcome, specialmente nel caso di situazioni critiche e complesse; ne deriva quindi che una maggiore esperienza complessiva dell'intero team ospedaliero – ivi inclusi sia gli addetti alla sala operatoria o al laboratorio di emodinamica che i responsabili dell'assistenza postoperatoria – si traduce in outcome più favorevoli.

**18.1 Bypass aortocoronarico**

Diversi studi hanno dimostrato che il volume di interventi di BPAC registrato in ciascun centro esercita un impatto significativo sulla mortalità intraospedaliera. Anche se non sono stati adottati cut-off univoci per definire il volume di attività<sup>761,762</sup>, l'aumento dei tassi di mortalità osservato nei centri con un basso volume di interventi sembra essere ascrivibile al cosiddetto "salvataggio mancato" (*failure to rescue*), vale a dire che, per quanto i pazienti operati presso centri con bassi volumi di attività non presentino un rischio particolarmente alto di sviluppare gravi complicanze, qualora queste si verificano conducono più facilmente al decesso del paziente<sup>763</sup>. Pertanto, è opportuno che il BPAC sia eseguito presso centri che abbiano un volume annuo di almeno 200 interventi. Oltre al volume di attività del centro, sembra esservi una correlazione inversa anche fra il volume di interventi eseguiti da ciascun chirurgo e la mortalità operatoria, come evidenziato nello studio di Birkmeyer et al.<sup>764</sup> dove il volume di attività sia del centro che del chirurgo sono risultati avere un impatto sull'outcome.

In alcuni studi, le misure di qualità si sono rivelate ancor più importanti del volume di attività di per sé<sup>765,766</sup> e l'assenza

di indicatori di qualità si è dimostrata un forte predittore di morte, indipendentemente dal volume di interventi eseguiti in ciascun centro o da ciascun chirurgo<sup>767</sup>. Pertanto, si raccomanda di adottare e documentare l'implementazione di tali indicatori (a titolo esemplificativo vedere la Tabella 9 supplementare) al fine di promuovere un miglioramento mirato della qualità<sup>768</sup>.

**18.2 Angioplastica coronarica**

Numerosi studi hanno valutato il rapporto tra volume di attività per PCI ed outcome, riportando una correlazione sia a livello degli operatori che a livello istituzionale<sup>761,769-773</sup>. In uno studio di popolazione basato sul sistema di refertazione dei pazienti sottoposti a PCI nella città di New York, i centri con un volume annuo al di sotto di 400 procedure e gli operatori con un volume annuo di meno di 75 procedure sono risultati associati ad un outcome sfavorevole<sup>769</sup>.

Il volume di attività sia dei centri che degli operatori riveste un ruolo importante nei pazienti con SCA, in particolar modo in quelli colpiti da STEMI. In un ampio studio condotto negli Stati Uniti che ha incluso una popolazione di 36535 pazienti sottoposti a PCI primaria, la mortalità intraospedaliera è risultata significativamente più bassa nei centri ad elevato volume di attività per PCI primaria (5.7% vs 7.7% negli ospedali con un volume procedurale annuo di >33 vs <12)<sup>774</sup>.

Il volume di attività degli operatori si è dimostrato influenzare l'outcome nei pazienti sottoposti a PCI per malattia del tronco comune. In uno studio monocentrico su 1948 pazienti con lesioni a carico del tronco comune non protetto, trattati con PCI eseguita da 25 operatori in un arco temporale di 7 anni, è stata osservata una riduzione della mortalità a 30 giorni e a 3 anni quando la PCI era stata eseguita da operatori con un elevato volume procedurale (definito da un numero annuo di PCI sul tronco comune ≥15; media 25/anno) rispetto a quando era stata eseguita da operatori con un basso volume procedurale (numero annuo di PCI sul tronco comune <15)<sup>775</sup>.

**Raccomandazioni relative al volume di attività dei centri e degli operatori per le procedure di rivascularizzazione miocardica**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>BPAC</b>		
È opportuno che l'intervento di BPAC sia eseguito presso centri con un volume di attività di almeno 200 casi/anno.	Ila	C
<b>PCI</b>		
È opportuno che la PCI per SCA sia eseguita da operatori addestrati con un volume di attività minimo di 75 procedure/anno presso centri nei quali siano effettuate almeno 400 PCI/anno e dotati di un servizio attivo h24/7 giorni per il trattamento dei pazienti con SCA.	Ila	C
È opportuno che la PCI per SCAD sia eseguita da operatori addestrati con un volume di attività minimo di 75 procedure/anno presso centri nei quali siano effettuate almeno 200 PCI/anno.	Ila	C
È opportuno che i centri con un volume di attività al di sotto di 400 PCI/anno collaborino mediante il sistema della rete ospedaliera con centri ad alto volume di attività (>400 PCI/anno), secondo protocolli definiti condivisi e provvedendo allo scambio di operatori e personale di supporto.	Ila	C
È opportuno che la PCI per il trattamento di lesioni del tronco comune sia eseguita da operatori addestrati con un volume minimo annuo di 25 PCI sul tronco comune.	Ila	C
Occorre tenere in considerazione che la PCI ad alto rischio non in emergenza – come nel caso di malattia del tronco comune, trattamento dell'ultimo vaso pervio o presenza di occlusione totale cronica complessa – deve essere eseguita unicamente da operatori con adeguata esperienza presso centri dotati di sistemi di assistenza al circolo e di terapia intensiva.	Ila	C

BPAC, bypass aortocoronarico; PCI, angioplastica coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta; SCAD, malattia coronarica stabile.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

Nella Tabella 10 supplementare è riportato un esempio degli indicatori di qualità per la PCI.

### 18.3 Training in chirurgia cardiaca e cardiologia interventistica per l'esecuzione della rivascolarizzazione miocardica

Al fine di garantire un'elevata qualità delle cure e favorire l'eccellenza clinica, l'EAPCI si è fatta promotrice di un programma europeo di training in cardiologia interventistica della durata di 1-2 anni, da svolgersi presso centri con un volume annuo di attività di almeno 800 PCI e dotati di un servizio attivo h24/7 giorni per il trattamento dei pazienti con SCA<sup>776</sup>.

Per quanto riguarda la procedura di rivascolarizzazione mediante BPAC non esistono al momento programmi europei standardizzati. Tuttavia, in considerazione delle diverse tempistiche con cui i chirurghi in formazione raggiungono gli standard di competenza accettabili e per quanto sia attualmente raccomandato questi medici in formazione eseguano almeno 200 interventi di BPAC sotto supervisione prima di rendersi completamente indipendenti, si raccomanda che seguano un corso di addestramento residenziale mirato all'acquisizione di specifiche competenze con valutazione periodica dei progressi compiuti sulla base del volume di procedure effettuate.

#### Raccomandazioni per la registrazione e il monitoraggio dell'outcome e per l'attività di benchmarking

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda di adottare a livello nazionale specifici indicatori di qualità e di performance per l'intervento di BPAC allo scopo di monitorare l'outcome ed espletare l'attività di benchmarking.	I	C
Si raccomanda alle società scientifiche di istituire database nazionali sulla pratica e gli esiti degli interventi di BPAC.	I	C
Si raccomanda a ciascun ospedale di riportare sui database nazionali i dati di outcome relativi agli interventi di BPAC.	I	C

BPAC, bypass aortocoronarico.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 19. TERAPIA MEDICA, PREVENZIONE SECONDARIA E STRATEGIE DI FOLLOW-UP

La rivascolarizzazione miocardica deve necessariamente accompagnarsi con l'istituzione della terapia farmacologica e l'attuazione di altre strategie di prevenzione secondaria volte a modificare i fattori di rischio e a conseguire cambiamenti permanenti dello stile di vita<sup>42</sup>. La prevenzione secondaria e la riabilitazione cardiaca costituiscono parte integrante della gestione del paziente sottoposto a rivascolarizzazione in quanto riducono in maniera costo-efficace la morbilità e la mortalità successive all'intervento, oltre a poter migliorare ulteriormente la sintomatologia. Tali misure sono state oggetto di una dettagliata disamina nelle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari pubblicate nel 2016<sup>42</sup>.

Nell'era dei DES è diminuita la necessità di dover identificare la presenza di una restenosi, così come i risultati dell'intervento di BPAC si mantengono molto più a lungo grazie all'uso dei graft arteriosi, con riscontro di ischemia prevalentemente dovuta alla degenerazione dei SVG e/o alla progressione della CAD nei vasi nativi. Ciononostante, deve essere prestata attenzione alla ricorrenza dei sintomi o di ischemia in seguito a progressione della malattia o restenosi.

#### Strategie per il follow-up e il trattamento dei pazienti dopo rivascolarizzazione miocardica

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Dopo BPAC o PCI per IMA si raccomanda che il paziente partecipi ad un programma di riabilitazione cardiaca al fine di migliorare l'outcome <sup>777</sup> .	I	A
Dopo la procedura di rivascolarizzazione miocardica si raccomanda di implementare ed incoraggiare l'adozione di misure di prevenzione secondaria comprensive di terapia farmacologica e modifiche dello stile di vita <sup>683,778-785</sup> .	I	A
Dopo la procedura di rivascolarizzazione miocardica si raccomanda di riesaminare il paziente (es. a distanza di 3 mesi e successivamente o almeno una volta l'anno) al fine di rivalutare la sintomatologia e l'aderenza alle misure di prevenzione secondaria e, quando necessario, di intensificare la terapia farmacologica o le modifiche dello stile di vita.	I	C

(continua)

#### Raccomandazioni per l'addestramento all'esecuzione delle procedure di rivascolarizzazione miocardica

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Addestramento al BPAC</b>		
Si raccomanda che i tirocinanti in chirurgia cardiaca e cardiologia interventistica seguano un corso di addestramento residenziale mirato all'acquisizione di specifiche competenze con valutazione periodica dei progressi compiuti.	I	C
Occorre tenere in considerazione che i tirocinanti in chirurgia cardiaca devono eseguire almeno 200 interventi di BPAC sotto supervisione prima di rendersi indipendenti.	IIa	C
<b>Addestramento alla PCI</b>		
Occorre tenere in considerazione che i tirocinanti in cardiologia interventistica, prima di rendersi indipendenti, devono eseguire sotto supervisione almeno 200 PCI come primi operatori, un terzo delle quali in emergenza o in pazienti con SCA.	IIa	C
Occorre tenere in considerazione che i tirocinanti in cardiologia interventistica devono completare l'addestramento formale della durata di 1-2 anni presso centri con un volume di attività di almeno 800 PCI/anno e dotati di un servizio attivo h24/7 giorni per il trattamento dei pazienti con SCA.	IIa	C

BPAC, bypass aortocoronarico; PCI, angioplastica coronarica; SCA, sindrome coronarica acuta.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

**Strategie per il follow-up e il trattamento dei pazienti dopo rivascolarizzazione miocardica (segue)**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Pazienti sintomatici</b>		
Nei pazienti con risultati al test da sforzo indicativi di rischio intermedio-alto <sup>c</sup> si raccomanda di eseguire l'angiografia coronarica.	I	C
Nei pazienti con pregressa rivascolarizzazione deve essere preso in considerazione un test da sforzo con metodiche di imaging piuttosto che l'ECG da sforzo <sup>786</sup> .	Ila	B
<b>Pazienti asintomatici</b>		
Nei pazienti ad alto rischio può essere preso in considerazione il test da sforzo di controllo con metodiche di imaging non invasivo dopo 6 mesi dalla procedura di rivascolarizzazione.	Ilb	C
Dopo PCI ad alto rischio (es. per stenosi del tronco comune non protetto), indipendentemente dalla sintomatologia, può essere presa in considerazione l'esecuzione di un'angiografia di controllo.	Ilb	C
L'esecuzione routinaria del test da sforzo con metodiche di imaging non invasivo può essere presa in considerazione dopo 1 anno post-PCI e dopo oltre 5 anni post-BPAC.	Ilb	C

BPAC, bypass aortocoronarico; ECG, elettrocardiogramma; IMA, infarto miocardico acuto; PCI, angioplastica coronarica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Risultati indicativi di rischio intermedio-alto sono la comparsa di ischemia a bassi carichi di lavoro al test da sforzo con metodiche di imaging, la comparsa precoce di ischemia al test da sforzo con stressor farmacologico, l'inducibilità di alterazioni della cinesia parietale o la presenza di difetti di perfusione reversibili estesi ad almeno il 10% del ventricolo sinistro.

**19.1 Le lacune nelle evidenze**

Ad oggi, in tutti gli studi mirati a valutare la strategia di follow-up ottimale post-PCI, il vantaggio derivante dalla possibilità di identificare i pazienti con restenosi è contrapposto dall'elevato tasso di falsi positivi all'ECG da sforzo suggestivo di ischemia. Pertanto, il semplice ECG da sforzo non è raccomandato per il follow-up e deve essere preferito un approccio con imaging non invasivo. Non esistono studi che abbiano fornito chiare informazioni su quali categorie di pazienti possano trarre maggior beneficio da una determinata strategia di follow-up. Sono necessari ulteriori studi volti ad indagare il ruolo dell'angio-tomografia nella sorveglianza dei pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica.

**20. MESSAGGI CHIAVE**

1. La rivascolarizzazione miocardica viene eseguita allo scopo di alleviare la sintomatologia dovuta alla presenza di ischemia miocardica e di migliorare la prognosi. Nei pa-

zienti con SCAD, il beneficio in termini prognostici dipende dall'estensione dell'ischemia miocardica.

2. I benefici in termini di prognosi e di controllo dei sintomi derivanti dalla rivascolarizzazione miocardica dipendono fondamentalmente dalla completezza della rivascolarizzazione; di conseguenza, la capacità di conseguire una rivascolarizzazione completa costituisce un elemento determinante nella scelta della strategia di trattamento più appropriata.
3. Oltre al rischio operatorio individuale e alla fattibilità tecnica dell'intervento, il diabete mellito e la complessità anatomica della CAD rappresentano i fattori che determinano il beneficio relativo della PCI e del BPAC.
4. Il SYNTAX score è lo strumento raccomandato per definire la complessità anatomica della coronaropatia.
5. In alcune circostanze, sia la PCI che l'intervento di BPAC sono un'opzione terapeutica ragionevole o talvolta persino parimenti problematiche. Questo implica la necessità di consultare l'Heart Team al fine di sviluppare una linea di trattamento individualizzata che tenga conto delle preferenze del paziente dopo che sia stato informato in merito all'outcome a breve e lungo termine.
6. L'esecuzione tempestiva della PCI della lesione "culprit" resta tuttora il caposaldo del trattamento nei pazienti con SCA.
7. Dopo PCI della lesione "culprit" nel contesto della SCA, la scelta dell'ulteriore modalità di rivascolarizzazione deve seguire gli stessi criteri previsti per i pazienti con SCAD.
8. Indipendentemente dalla presentazione clinica, per tutte le PCI deve essere privilegiato l'accesso radiale a meno che non sussistano preminenti considerazioni procedurali.
9. Indipendentemente dalla presentazione clinica, dal tipo di lesione, dalla durata prevista della DAPT o dalla concomitante terapia anticoagulante, per tutte le PCI è raccomandato l'impiego dei DES.
10. Sebbene la somministrazione della DAPT sia generalmente raccomandata per 6 mesi dopo PCI per SCAD e per 12 mesi dopo PCI per SCA, il tipo e la durata della DAPT devono essere individualizzati soppesando il rischio ischemico ed emorragico e modificando adeguatamente la terapia nel corso del follow-up. In base a tale assunto, dopo impianto di DES può essere ragionevole prevedere una DAPT della durata di 1 mese o da protrarre anche indefinitamente.
11. Nei pazienti ad alto rischio deve essere preso in considerazione l'intervento di BPAC "off-pump" con tecnica "no-touch" dell'aorta a condizione che sia eseguito da operatori esperti.
12. Nei pazienti che non presentano un aumentato rischio di infezioni alla ferita sternale deve essere preso in considerazione l'impiego di graft arteriosi multipli utilizzando l'arteria radiale in caso di stenosi di alto grado e/o graft con doppia AML.

## 21. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA BASATI SULL'EVIDENZA

		Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>		
<b>Modelli di rischio per valutare l'outcome a breve e a lungo termine dopo rivascularizzazione miocardica</b>					
In assenza di ischemia documentata, per la determinazione della significatività emodinamica delle stenosi di grado intermedio si raccomanda l'utilizzo della FFR o dell'iwFR.		I	A		
Si raccomanda di calcolare l'STS score per stimare la mortalità intraospedaliera o a 30 giorni e la morbilità intraospedaliera post-BPAC.		I	B		
Nei pazienti con malattia multivasale o del tronco comune si raccomanda di calcolare il SYNTAX score per valutare la complessità anatomica della CAD e il rischio di mortalità e morbilità a lungo termine post-PCI.		I	B		
<b>Indicazioni alla rivascularizzazione nei pazienti con angina stabile o ischemia silente</b>					
<b>Ai fini della prognosi</b>	Malattia del tronco comune con stenosi >50% <sup>c</sup> .	I	A		
	Stenosi >50% della LAD prossimale <sup>c</sup> .	I	A		
	Malattia bi- o trivasale con stenosi >50% associata a disfunzione VS (FEVS ≤35%) <sup>c</sup> .	I	A		
	Documentazione di area ischemica estesa ai test funzionali (>10% del ventricolo sinistro) o FFR patologica <sup>d</sup> .	I	B		
<b>Ai fini dei sintomi</b>	Stenosi coronarica emodinamicamente significativa <sup>e</sup> in presenza di sintomi limitanti (angina o equivalenti anginosi) nonostante terapia medica ottimale.	I	A		
<b>Modalità di rivascularizzazione (BPAC o PCI) nei pazienti coronaropatici stabili con anatomia coronarica idonea ad entrambe le procedure e bassa mortalità operatoria stimata</b>					
		<b>BPAC</b>		<b>PCI</b>	
		<b>Classe<sup>a</sup></b>	<b>Livello<sup>b</sup></b>	<b>Classe<sup>a</sup></b>	<b>Livello<sup>b</sup></b>
<b>CAD monovasale</b>					
Con stenosi della LAD prossimale.		I	A	I	A
<b>CAD bivasale</b>					
Con stenosi della LAD prossimale.		I	B		
<b>CAD del tronco comune</b>					
Malattia del tronco comune con SYNTAX score basso (0-22).		I	A	I	A
Malattia del tronco comune con SYNTAX score intermedio (23-32).		I	A		
Malattia del tronco comune con SYNTAX score elevato (≥33) <sup>e</sup> .		I	A	III	B
<b>CAD trivasale non associata a diabete mellito</b>					
Malattia trivasale con SYNTAX score basso (0-22).		I	A	I	A
Malattia trivasale con SYNTAX score intermedio o elevato (>22) <sup>e</sup> .		I	A	III	A
<b>CAD trivasale associata a diabete mellito</b>					
Malattia trivasale con SYNTAX score basso (0-22).		I	A		
Malattia trivasale con SYNTAX score intermedio o elevato (>22) <sup>e</sup> .		I	A	III	A
<b>Valutazione invasiva e rivascularizzazione nelle SCA-NSTE</b>					
Nei pazienti con almeno un criterio di alto rischio (Figura 4) è raccomandata una strategia invasiva precoce (<24h).		I	A		
Nei pazienti con almeno un criterio di rischio intermedio (Figura 4) o con sintomi recidivanti è indicata una strategia invasiva (<72h dalla presentazione).		I	A		
Si raccomanda di basare la strategia di rivascularizzazione (PCI ad hoc della lesione culprit/PCI multivasale/BPAC) sulle condizioni cliniche e la presenza di comorbidità, nonché sulla severità della malattia (vale a dire la distribuzione e le caratteristiche angiografiche delle lesioni [SYNTAX score]), secondo gli stessi criteri adottati per le SCAD.		I	B		
In presenza di shock cardiogeno, durante PCI primaria non è raccomandata la rivascularizzazione di routine delle lesioni a carico di arterie non correlate all'infarto.		III	B		
<b>PCI primaria per la riperfusione miocardica nello STEMI</b>					
<b>Indicazioni</b>					
La terapia riperfusiva è indicata in tutti i pazienti con sintomatologia insorta da meno di 12 h e sopraslivellamento persistente del tratto ST.		I	A		
Quando eseguibile entro un determinato arco temporale, è raccomandata una strategia con PCI primaria piuttosto che la terapia fibrinolitica.		I	A		

(continua)

TASK FORCE ESC/EACTS SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Organizzazione</b>		
Si raccomanda di impostare la gestione preospedaliera dei pazienti con STEMI su network regionali in grado di erogare la terapia fibrinolitica in maniera efficace e tempestiva, sottoponendo a PCI primaria il maggior numero possibile di pazienti.	I	B
Si raccomanda che i centri dotati di PCI primaria siano attivi h24/7 giorni e garantiscano l'esecuzione dell'intervento nel più breve tempo possibile.	I	B
Si raccomanda che i pazienti trasferiti ad un centro dotato di PCI primaria siano inviati direttamente al laboratorio di emodinamica.	I	B
<b>Strategia/tecnica</b>		
Nei pazienti in shock cardiogeno, la rivascularizzazione routinaria delle lesioni non-IRA durante PCI primaria non è raccomandata.	III	B
L'uso routinario della tromboaspirazione non è raccomandato.	III	A
<b>Raccomandazioni per la rivascularizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e disfunzione sistolica VS (FEVS ≤35%)</b>		
La rivascularizzazione miocardica è raccomandata nei pazienti con disfunzione sistolica VS severa e malattia coronarica considerati idonei all'intervento.	I	B
Nei pazienti con malattia multivasale ed un rischio operatorio accettabile, quale strategia di rivascularizzazione primaria è raccomandato l'intervento di BPAC.	I	B
<b>La rivascularizzazione nei pazienti con shock cardiogeno</b>		
Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto o con SCA complicata da shock cardiogeno è indicata la coronarografia d'emergenza.	I	B
Nei pazienti con shock cardiogeno secondario a STEMI o SCA-NSTE, indipendentemente dal tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi, è indicata la PCI d'emergenza in caso di anatomia coronarica idonea all'intervento.	I	B
Nei pazienti con shock cardiogeno è raccomandato l'intervento di BPAC d'emergenza in caso di anatomia coronarica non idonea alla PCI.	I	B
Nei pazienti con shock cardiogeno secondario a SCA non è raccomandato l'uso routinario dell'IABP.	III	B
<b>Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto</b>		
<b>Pazienti con IRC moderata-severa</b>		
Si raccomanda l'uso di mezzi di contrasto a bassa osmolarità o iso-osmolari.	I	A
Si raccomanda di ridurre al minimo il volume del mezzo di contrasto.	I	B
<b>IRC severa</b>		
L'emodialisi non è raccomandata come misura preventiva.	III	B
<b>Strategie preoperatorie per ridurre l'incidenza di ictus nei pazienti candidati a BPAC</b>		
Nei pazienti candidati ad intervento di BPAC con recente (<6 mesi) storia di ictus/TIA è raccomandato l'eco-Doppler carotideo.	I	B
<b>Progressione della malattia e fallimento tardivo del graft</b>		
Il reintervento di rivascularizzazione è indicato nei pazienti con estesa area ischemica o sintomatologia severa nonostante terapia medica.	I	B
L'AMI, quando non sia stata già utilizzata, rappresenta il condotto arterioso preferenziale per il reintervento di BPAC.	I	B
Per il trattamento della restenosi intrastent di BMS o DES è raccomandato l'uso dei DES.	I	A
Per il trattamento della restenosi intrastent di BMS o DES è raccomandato l'uso dei palloni medicati.	I	A
<b>Prevenzione delle aritmie ventricolari mediante rivascularizzazione</b>		
Nei pazienti rianimati da un arresto cardiaco e con ECG suggestivo di STEMI è raccomandata una strategia di PCI primaria.	I	B
La terapia orale con betabloccanti in fase perioperatoria è raccomandata per prevenire la comparsa di FA dopo intervento di BPAC.	I	B
<b>Aspetti procedurali del BPAC</b>		
Si raccomanda l'uso di graft arteriosi con AMI su LAD.	I	B
Nei pazienti con stenosi coronarica di alto grado si raccomanda l'uso dell'arteria radiale piuttosto che della vena safena.	I	A
Nei pazienti ad alto rischio di infezioni alla ferita sternale si raccomanda la preparazione dell'AMI scheletrizzata.	I	B
Si raccomanda di ridurre al minimo la manipolazione dell'aorta.	I	B
<b>Aspetti procedurali della PCI</b>		
Per tutte le PCI è raccomandato l'uso dei DES anziché dei BMS indipendentemente da:	I	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentazione clinica</li> <li>• Tipo di lesione</li> <li>• Intervento programmato di chirurgia non cardiaca</li> <li>• Durata prevista della DAPT</li> <li>• Concomitante terapia anticoagulante.</li> </ul>		
L'uso dell'accesso radiale è raccomandato come approccio standard, a meno che non sussistano evidenti impedimenti procedurali.	I	A
Per la PCI su lesioni di biforcazione è raccomandato l'impianto di stent nel solo vaso principale, seguito da angioplastica semplice con o senza impianto di stent nel ramo secondario.	I	A

(continua)

	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Terapia antitrombotica nei pazienti con SCAD candidati a PCI</b>		
In caso di PCI elettiva, nei pazienti con anatomia coronarica nota nei quali è stato deciso di eseguire la procedura è raccomandato il trattamento con clopidogrel alla dose di 600 mg.	I	A
L'aspirina è indicata prima dell'impianto elettivo di stent.	I	A
Il clopidogrel (dose di carico di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die) è raccomandato in caso di impianto elettivo di stent.	I	A
L'ENF è indicata quale terapia anticoagulante standard (70-100 U/kg).	I	B
Si raccomanda la somministrazione a tempo indefinito di una monoterapia antiplastrinica, generalmente con aspirina.	I	A
Indipendentemente dal tipo di stent impiantato, nei pazienti con SCAD è raccomandata la DAPT con clopidogrel ed aspirina da somministrare generalmente per 6 mesi <sup>f</sup> .	I	A
<b>Terapia antitrombotica nei pazienti con SCA-NSTE candidati a PCI</b>		
In assenza di controindicazioni e indipendentemente dalla strategia di trattamento, in tutti i pazienti è raccomandata l'aspirina ad una dose di carico iniziale di 150-300 mg (o 75-250 mg e.v.) seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die a lungo termine.	I	A
In aggiunta all'aspirina si raccomanda un potente inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> da somministrare per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni quali un eccessivo rischio emorragico. Le possibili opzioni comprendono:	I	A
• Prasugrel (alla dose di carico di 60 mg seguita da 10 mg/die) nei pazienti naïve agli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> che devono essere sottoposti a PCI.	I	B
• Ticagrelor (alla dose di carico di 180 mg seguita da 90 mg bid) indipendentemente dal regime di pretrattamento e dalla modalità di rivascularizzazione.	I	B
• Clopidogrel (alla dose di carico di 600 mg seguita da 75 mg/die) unicamente quando il prasugrel o il ticagrelor siano controindicati o non disponibili.	I	B
Il pretrattamento con inibitori GpIIb/IIIa non è raccomandato nei pazienti senza anatomia coronarica nota.	III	A
La somministrazione di prasugrel non è raccomandata nei pazienti senza anatomia coronarica nota.	III	B
In tutti i pazienti è raccomandata la terapia anticoagulante periprocedurale in aggiunta alla terapia antiaggregante piastrinica.	I	A
Nei pazienti trattati con fondaparinux (2.5 mg/die s.c.) è indicata la somministrazione di un singolo bolo di ENF (85 UI/kg o 60 UI in caso di concomitante utilizzo di inibitori GpIIb/IIIa).	I	B
Non è raccomandato il crossover da ENF a EBPM.	III	B
In assenza di controindicazioni quali un eccessivo rischio emorragico (PRECISE-DAPT score $\geq 25$ ), nei pazienti con SCA sottoposti ad impianto di stent è raccomandata la DAPT con un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> per 12 mesi in aggiunta all'aspirina.	I	A
<b>Terapia antitrombotica nei pazienti con STEMI candidati a PCI</b>		
In assenza di controindicazioni, in tutti i pazienti è raccomandata l'aspirina ad una dose di carico iniziale di 150-300 mg (o 75-250 mg e.v.) seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die a lungo termine indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata.	I	A
Prima della PCI (o al massimo contestualmente alla PCI) è raccomandato il trattamento con un potente inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> (prasugrel o ticagrelor) o con clopidogrel quando gli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> siano controindicati o non disponibili, da somministrare per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni quali un eccessivo rischio emorragico.	I	A
<b>Strategie per il follow-up e il trattamento</b>		
Dopo BPAC o PCI per IMA si raccomanda che il paziente partecipi ad un programma di riabilitazione cardiaca al fine di migliorare l'outcome.	I	A
Dopo la procedura di rivascularizzazione miocardica si raccomanda di implementare ed incoraggiare l'adozione di misure di prevenzione secondaria comprensive di terapia farmacologica e modifiche dello stile di vita.	I	A

AMI, arteria mammaria interna; BMS, stent metallico; BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DES, stent medicato; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ECG, elettrocardiogramma; ENF, eparina non frazionata; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FFR, riserva frazionale di flusso; GP, glicoproteina; IABP, contropulsatore aortico; IRA, arteria correlata all'infarto; IRC, insufficienza renale cronica; iwFR, instantaneous wave-free ratio; LAD, arteria discendente anteriore sinistra; PCI, angioplastica coronarica; PRECISE-DAPT, PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy; s.c., per via sottocutanea; SCAD, malattia coronarica stabile; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; STS, Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX, Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery; TIA, attacco ischemico transitorio; VS, ventricolare sinistra.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Con documentazione di ischemia o lesione emodinamicamente significativa sulla base di una FFR  $\leq 0.80$  o un iwFR  $\leq 0.89$ , o di una stenosi  $>90\%$  di un vaso coronarico maggiore.

<sup>d</sup>Sulla base di una FFR  $<0.75$  indicativa di una lesione rilevante dal punto di vista prognostico.

<sup>e</sup>La PCI deve essere presa in considerazione dall'Heart Team quando vi siano motivi di preoccupazione circa il rischio operatorio o quando il paziente rifiuta di sottoporsi ad intervento di BPAC dopo aver ricevuto adeguato counseling da parte dell'Heart Team.

<sup>f</sup>Questa raccomandazione si riferisce agli stent il cui utilizzo è supportato da dati derivati da studi randomizzati di ampie dimensioni con valutazione di endpoint clinici, che hanno portato al rilascio incondizionato del marchio CE.

## 22. APPENDICE

## 23. BIBLIOGRAFIA

Per l'appendice e la bibliografia si rimanda al documento originale:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article-pdf/40/2/87/28461130/ehy394.pdf>