

# Documento di consenso SICI-GISE/SICOA: La gestione del follow-up del paziente dopo sindrome coronarica acuta e/o angioplastica coronarica

Pasquale Guarini<sup>1</sup>, Francesco Saia<sup>2</sup>, Milena Sidiropulos<sup>1</sup>, Angelo Silverio<sup>3</sup>, Santo Dellegrattaglia<sup>4</sup>,  
Alessandra Scatteia<sup>4</sup>, Francesco De Stefano<sup>5</sup>, Carlo Tedeschi<sup>6</sup>, Laura A. Dalla Vecchia<sup>7</sup>,  
Alberto M. Cappelletti<sup>8</sup>, Damiano Regazzoli<sup>9</sup>, Alberto Benassi<sup>10</sup>, Francesco Donatelli<sup>11</sup>,  
Raffaella America<sup>12</sup>, Gabriella Nosso<sup>13</sup>, Piera Capranzano<sup>14</sup>, Angelo Oliva<sup>9</sup>, Raffaele Piccolo<sup>15</sup>,  
Luca Testa<sup>16</sup>, Tiziana Attisano<sup>17</sup>, Battistina Castiglioni<sup>18</sup>, Marco Contarini<sup>19</sup>, Federico De Marco<sup>20</sup>,  
Massimo Fineschi<sup>21</sup>, Alberto Menozzi<sup>22</sup>, Carmine Musto<sup>23</sup>, Giulio Stefanini<sup>9</sup>, Giuseppe Tarantini<sup>24</sup>,  
Francesco Caiazza<sup>25</sup>, Giovanni Esposito<sup>15</sup>

<sup>1</sup>U.O. Cardiologia, Clinica Sanatrix, Napoli

<sup>2</sup>U.O. Cardiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, Università degli Studi di Salerno, Baronissi (SA)

<sup>4</sup>Unità di Imaging Cardiovascolare Avanzato, Clinica Villa dei Fiori, Acerra (NA)

<sup>5</sup>U.O. Cardiologia-UTIC, Clinica Villa dei Fiori, Acerra (NA)

<sup>6</sup>U.O. Cardiologia, ASL Napoli 1 Centro, Presidio Intermedio Napoli Est, Napoli

<sup>7</sup>IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Milano

<sup>8</sup>Cardiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>9</sup>IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano-Milano

<sup>10</sup>Hesperia Hospital, Modena

<sup>11</sup>IRCCS Ospedale Galeazzi-Sant'Ambrogio, Università degli Studi di Milano

<sup>12</sup>U.O. Cardiologia, Ospedale S. Maria della Pietà, Nola (NA)

<sup>13</sup>Diabetologia, ASL Salerno

<sup>14</sup>P.O. Policlinico "Gaspere Rodolico", Catania

<sup>15</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli "Federico II", Napoli

<sup>16</sup>Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

<sup>17</sup>Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

<sup>18</sup>Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Cardiologia, Varese 2 ASST Sette Laghi, Varese

<sup>19</sup>U.O.C. Cardiologia P.O. Umberto I, Siracusa

<sup>20</sup>U.O. Cardiologia Interventistica Valvolare e Strutturale, Centro Cardiologico Monzino, Milano

<sup>21</sup>Cardiologia Interventistica, A.O. Universitaria Senese, Policlinico Le Scotte, Siena

<sup>22</sup>S.C. Cardiologia, Ospedale Sant'Andrea, ASL5 Liguria, La Spezia

<sup>23</sup>U.O.S. Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

<sup>24</sup>Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Padova

<sup>25</sup>Dipartimento di Cardiologia, Pineta Grande Hospital, Castel Volturno (CE)

In the last decades, advances in percutaneous coronary intervention (PCI) strategies have significantly reduced the risk of procedural complications and in-hospital mortality of patients with acute coronary syndromes (ACS), thus increasing the population of stable post-ACS patients. This novel epidemiological scenario emphasizes the importance of implementing secondary preventive and follow-up strategies. The follow-up of patients after ACS or elective PCI should be based on common pathways and on the close collaboration between hospital cardiologists and primary care physicians. However, the follow-up strategies of these patients are still poorly standardized. This SICI-GISE/SICOA consensus document was conceived as a proposal for the long-term management of post-ACS or post-PCI patients based on their individual residual risk of cardiovascular adverse events. We defined five patient risk classes and five follow-up strategies including medical visits and examinations according to a specific time schedule. We also provided a short guidance for the selection of the appropriate imaging technique for the assessment of

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Pasquale Guarini** U.O. Cardiologia, Clinica Sanatrix, Via S. Domenico 31, 80127 Napoli

e-mail: guarini@iol.it

**Prof. Giovanni Esposito** Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli "Federico II", Via S. Pansini 5, 80131 Napoli

e-mail: espogiov@unina.it

left ventricular ejection fraction and of non-invasive anatomical or functional tests for the detection of obstructive coronary artery disease. Physical and pharmacological stress echocardiography was identified as the first-line imaging technique in most of cases, while cardiovascular magnetic resonance should be preferred when an accurate evaluation of left ventricular ejection fraction is needed. The standardization of the follow-up pathways of patients with a history of ACS or elective PCI, shared between hospital doctors and primary care physicians, could result in a more cost-effective use of resources and potentially improve patient's long-term outcome.

**Key words.** Acute coronary syndrome; Consensus document; Follow-up; Percutaneous coronary intervention; Standardized management.

G Ital Cardiol 2023;24(4 Suppl 2):5S-15S

I costanti progressi compiuti nel trattamento della fase acuta dell'infarto miocardico hanno determinato una consistente riduzione della mortalità intraospedaliera ed un progressivo aumento del numero dei pazienti postinfartuati. L'angioplastica coronarica percutanea (PCI) è diventata una delle procedure più eseguite al mondo e rappresenta la tecnica di rivascolarizzazione di scelta in due pazienti su tre<sup>1-3</sup>.

I registri della Società Europea di Cardiologia (ESC) indicano che la mortalità intraospedaliera dell'infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI) si è ridotta al 4-12%, mentre la mortalità ad 1 anno è di circa il 10%<sup>4</sup>. I pazienti affetti da sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) presentano una mortalità intraospedaliera inferiore ed una mortalità a medio-lungo termine paragonabile a quella dei pazienti affetti da STEMI come conseguenza del maggior numero di comorbidità di questi pazienti<sup>5</sup>. Il programma APOLLO (analisi di registri in differenti aree geografiche quali Stati Uniti, Francia, Svezia, Inghilterra) evidenzia che il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) nei 3 anni successivi ad un infarto è pari a circa il 20%, mentre la mortalità è compresa tra l'8.7% (Inghilterra) e il 12.8% (Stati Uniti)<sup>6</sup>.

Al fine di ottimizzare i risultati ottenuti, è necessario garantire ai pazienti la continuità assistenziale.

## STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA E GESTIONE DEL FOLLOW-UP NEL PAZIENTE DOPO SINDROME CORONARICA ACUTA E/O ANGIOPLASTICA CORONARICA

Nella pratica clinica quotidiana, i pazienti a basso rischio sono spesso sottoposti a numerose valutazioni strumentali non invasive di dubbia utilità mentre, paradossalmente, i pazienti ad alto rischio hanno meno possibilità di accedere a programmi di prevenzione secondaria con controlli clinico-strumentali periodici. Inoltre, nei pazienti a basso rischio gli esami strumentali sono spesso prescritti in maniera inappropriata e talvolta sostituiscono quasi completamente la valutazione clinico-anamnestica. Pertanto è indispensabile prevedere un follow-up che possa indirizzare i pazienti a percorsi assistenziali adeguati in base al livello di rischio individuale.

Gli obiettivi da raggiungere sono:

1. Definire l'eventuale sintomatologia residua e le caratteristiche del dolore toracico (cardiaco, potenzialmente cardiaco o non cardiaco);

2. valutare i fattori di rischio cardiovascolare, le comorbidità, con particolare attenzione a diabete, insufficienza renale, malattia aterosclerotica periferica;
3. valutare la funzione ventricolare sinistra;
4. valutare la localizzazione e la severità della malattia coronarica;
5. valutare la presenza di malattia ostruttiva e non ostruttiva dei vasi coronarici non sottoposti a PCI;
6. stabilire un timing adeguato dei test di imaging per la ricerca di ischemia nel paziente asintomatico e nel paziente con malattia coronarica ostruttiva residua;
7. condividere le visite di controllo cardiologico per i 12 mesi successivi alla sindrome coronarica acuta (SCA) e/o PCI con il medico di medicina generale (MMG) partendo dalla lettera di dimissione, con un timing scandito in base al rischio stimato del singolo paziente;
8. programmare un follow-up adeguato ed appropriato dopo i 12 mesi dalla SCA e/o PCI.

### Sintomatologia

Per quanto riguarda le caratteristiche del dolore toracico è importante descriverne il tipo e la severità.

Un importante studio è quello di Jespersen et al.<sup>7</sup> condotto in maniera retrospettiva su circa 17 000 pazienti di cui oltre 11 000 con angina stabile e con indicazione ad esame coronarografico. Di questi, circa 3500 avevano coronarie normali, 1600 malattia aterosclerotica coronarica non ostruttiva, 6000 malattia aterosclerotica ostruttiva. L'analisi dei dati rispetto all'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto [IMA], scompenso cardiaco, ictus cerebrale) ha evidenziato che, sia in presenza di coronarie normali che in presenza di malattia coronarica non ostruttiva, il rischio di eventi e la mortalità per tutte le cause era significativamente maggiore nei pazienti sintomatici rispetto ai soggetti asintomatici, sia nella popolazione maschile che in quella femminile, anche dopo correzione dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Un dato interessante è che nei pazienti di sesso maschile la percentuale di eventi cardiovascolari nel gruppo con malattia coronarica non ostruttiva si allineava dopo 2 anni a quella dei pazienti con malattia coronarica ostruttiva di uno, due o tre vasi coronarici. Questo dato non si osservava nel sesso femminile.

### Fattori di rischio e comorbidità

#### Diabete

Circa il 60% dei pazienti con diabete sviluppa una patologia cardiovascolare. Peraltro, circa il 30% dei pazienti che presenta una SCA riferisce di essere affetto da diabete<sup>8</sup>. Vari studi

hanno dimostrato che la mortalità nei pazienti con STEMI è significativamente più alta nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici sia a 30 giorni (8.5% vs 5.4%) che durante il primo anno dall'evento acuto (13.2% vs 8.1%)<sup>9,10</sup>. Dati simili si sono riscontrati anche nei pazienti con SCA-NSTE<sup>9</sup>.

Inoltre, il diabete rappresenta un predittore indipendente di trombosi tardiva di stent medicati<sup>11,12</sup>.

I pazienti con SCA e storia di diabete o con iperglicemia presentano un rischio significativamente più elevato di sviluppare complicanze ischemiche rispetto ai pazienti non diabetici. Meccanismi multipli contribuiscono ad aumentare lo stato protrombotico dei pazienti diabetici, in particolare la disfunzione del sistema coagulativo e fibrinolitico, l'alterazione della funzione endoteliale e l'iperreattività piastrinica. In questi pazienti gioca quindi un ruolo strategico, per ridurre gli eventi ischemici, l'ottimizzazione della terapia antitrombotica e antiaggregante, in particolare considerando che i diabetici spesso mostrano una ridotta risposta alla terapia antiaggregante, specie a quella con farmaci di prima generazione.

### **Insufficienza renale cronica**

L'insufficienza renale cronica rappresenta una caratteristica di grande rilievo clinico perché definisce una popolazione a rischio elevato, nella quale i procedimenti diagnostici e le scelte terapeutiche vanno valutate con estrema attenzione soprattutto nei pazienti con SCA.

Nello studio TRACE, che ha arruolato pazienti consecutivi con IMA ricoverati in 27 unità coronariche danesi, una clearance della creatinina <56 ml/min è stata osservata in circa un terzo di quella popolazione<sup>13</sup>.

Una serie di studi ha documentato l'importanza prognostica dell'insufficienza renale cronica nelle SCA. Lo studio GRACE ha dimostrato che i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min presentano una prognosi ospedaliera peggiore con una mortalità del 12.2% rispetto a quelli con GFR tra 30-60 ml/min che hanno una mortalità del 5.5%, mentre in quelli con GFR normale è dell'1.4%<sup>14</sup>.

Un'insufficienza renale cronica, anche lieve, si è rivelata un fattore prognostico importante nello studio VALIANT che ha arruolato oltre 14000 pazienti con IMA e segni clinici o radiologici di scompenso cardiaco<sup>15</sup>. Anche nei 6809 pazienti con SCA-NSTE dello studio GUSTO-IV, seguiti per 1 anno<sup>16</sup>, l'insufficienza renale cronica, definita come clearance della creatinina <51 ml/min, risultava un fattore prognostico indipendente per la mortalità tardiva, anche quando nel modello statistico venivano inseriti marker biomorali, quali il frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B e la proteina C-reattiva.

### **Malattia aterosclerotica periferica**

I pazienti affetti da arteriopatia cronica ostruttiva degli arti inferiori hanno un'aspettativa di vita significativamente ridotta rispetto ai coetanei non arteriopatici, e l'eccesso di mortalità è dovuto principalmente alla malattia aterosclerotica ostruttiva coronarica. Infatti nei soggetti sintomatici per claudicatio intermittens le cause di morte sono legate nel 55% dei casi alla cardiopatia ischemica, nell'11% all'ischemia cerebrale, nel 9% ad altre cause cardiovascolari<sup>17</sup>.

Gli arteriopatici periferici, anche in assenza di storia clinica di infarto o ictus cerebrale ischemico, presentano lo stesso rischio di morte per cause cardiovascolari degli infartuati o dei pazienti colpiti da ictus<sup>18,19</sup>. Nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, la coesistenza di arteriopatia cronica ostruttiva

degli arti inferiori comporta, per ogni stadio di una malattia coronarica clinicamente manifesta, un decorso clinico ed una prognosi peggiore.

In un ampio studio condotto su 1886 soggetti di età >60 anni la prevalenza di arteriopatia cronica ostruttiva degli arti inferiori nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica era del 33%<sup>20</sup>. In un altro studio condotto su 4368 pazienti ricoverati per SCA, la prevalenza era del 13%<sup>21</sup>. Nello studio CASS nel sottogruppo di pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico ed affetti da arteriopatia cronica ostruttiva degli arti inferiori o carotidee, si è registrato un incremento del 25% nella mortalità a 10 anni<sup>22</sup>.

### **Aterosclerosi coronarica**

La malattia coronarica multivasale è un fattore predittivo importante per la prognosi dei pazienti con SCA o sindrome coronarica cronica (SCC)<sup>23,24</sup>. La frequenza più elevata di nuovi eventi nei pazienti multivasali rispetto ai monovasali potrebbe essere legata al maggior numero di placche subcritiche, propense alla rottura. Ne segue che la malattia multivasale ha un maggior rischio di evolvere verso un infarto, evento con una forte valenza prognostica negativa e strettamente correlato allo sviluppo di insufficienza cardiaca. Il registro CASS<sup>25</sup> rappresenta lo studio osservazionale più ampio che ha valutato la storia naturale dei pazienti con malattia coronarica multivasale trattati con terapia medica. A 12 anni dalla prima osservazione erano ancora vivi il 74% dei pazienti con malattia di un singolo vaso, mentre la percentuale scendeva al 35% per quelli con malattia di tre vasi e patologia critica del tronco comune. La prognosi peggiorava ulteriormente se le lesioni coinvolgevano i tratti prossimali dei vasi, in particolare del ramo discendente anteriore, per il più ampio territorio miocardico a rischio. I risultati del CADILLAC risk score<sup>26</sup>, che ha rianalizzato i dati provenienti da due ampi studi su pazienti sottoposti a PCI primaria (CADILLAC e Stent-PAMI), mostrano come la presenza di una patologia coronarica multivasale incrementi di circa 2 volte il rischio di morte ad 1 anno dall'evento acuto. Una sottoanalisi dello studio VALIANT<sup>27</sup>, trial che ha arruolato pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso a breve distanza dall'infarto, ha riconosciuto la malattia coronarica multivasale come un fattore prognostico estremamente negativo, indipendente dal valore della frazione di eiezione (FE) basale e non influenzato dalla rivascolarizzazione durante il ricovero. Infatti, da un punto di vista fisiopatologico, la presenza di molteplici stenosi coronariche critiche, ischemizzanti, può impedire una contrattilità efficiente delle zone sottese e quindi non consentire un'adeguata gittata cardiaca.

Che la descrizione angiografica della presenza ed estensione delle lesioni aterosclerotiche, siano esse significative o meno, abbia un importante valore prognostico è ormai un elemento acquisito. Abbiamo già visto come non solo le stenosi critiche ma anche la semplice presenza di aterosclerosi rivesta un significato prognostico negativo ed incrementale: maggiore è l'estensione della malattia, peggiore sarà la prognosi. Nello studio PROSPECT<sup>28</sup>, 697 pazienti affetti da SCA sono stati sottoposti a coronarografia ed ecografia intravascolare (IVUS) dopo esecuzione di PCI. I MACE (morte per cause cardiovascolari, arresto cardiaco, infarto miocardico o riospedalizzazione per angina instabile o ingravescente) sono stati classificati sulla base della loro correlazione con la lesione "culprit" o "non culprit". Ad un follow-up mediano di 3.4 anni, l'incidenza cumulativa a 3 anni dei MACE è stata

pari al 20.4%; nel 12.9% dei pazienti gli eventi sono risultati correlati a lesioni "culprit" e nell'11.6% a lesioni "non culprit". La maggior parte delle lesioni "non culprit" responsabili degli eventi al follow-up determinavano una stenosi non significativa all'esame angiografico basale, e, nella maggior parte dei casi, all'IVUS risultavano costituite da fibroateromi con cappuccio sottile o presentavano un importante carico aterosclerotico, una ridotta area luminale o una combinazione di queste caratteristiche. In particolare la presenza di un cappuccio fibroso sottile è stata riscontrata con IVUS anche in lesioni con ostruzione >70%, in grado di essere quindi sia flusso-limitanti che vulnerabili.

### Funzione ventricolare sinistra

La funzione ventricolare sinistra è il più importante fattore predittivo di sopravvivenza a lungo termine, anche nei pazienti con angina stabile (Figura 1).

La sopravvivenza a 12 anni in pazienti con FE >50% è del 73%. La sopravvivenza a 12 anni in pazienti con FE tra 35-49% è del 54% con mortalità annua del 3%. La sopravvivenza a 12 anni in pazienti con FE <35% è del 21%<sup>25</sup>. Nei registri più recenti la percentuale di pazienti con FE <40% dopo un IMA è pari al 20%<sup>29</sup>.

La correlazione tra rimodellamento e peggioramento della prognosi nei pazienti dopo IMA è nota da tempo. A 6 mesi da una PCI primaria il 30% dei pazienti presenta un rimodellamento ventricolare sfavorevole pur in presenza di un vaso pervio. A 5 anni la mortalità di questi pazienti è del 15% mentre gli eventi maggiori del 18%, rispetto ai pazienti senza rimodellamento ventricolare nei quali è rispettivamente del 5% e 10%<sup>30</sup>.

Quindi i pazienti con FE ≤50% rappresentano un sottogruppo a rischio elevato ancora di più se si associano insufficienza mitralica moderata ed un riempimento diastolico restrittivo (tempo di decelerazione <130 ms)<sup>31</sup>. Un altro aspetto importante è la comparsa precoce di scompenso cardiaco post-IMA che rappresenta il predittore più importante di mortalità a distanza. Infatti la stragrande maggioranza di pazienti che muoiono dopo la dimissione, e precisamente una percentuale compresa tra l'84% e il 92%, ha presentato segni di scompenso nel periodo intercorso tra l'esordio infartuale ed il follow-up<sup>32</sup>.

Ne consegue che fin dalle prime fasi del ricovero, i pazienti con IMA e FE ≤50% devono essere indirizzati verso percorsi diagnostici e terapeutici più intensi.

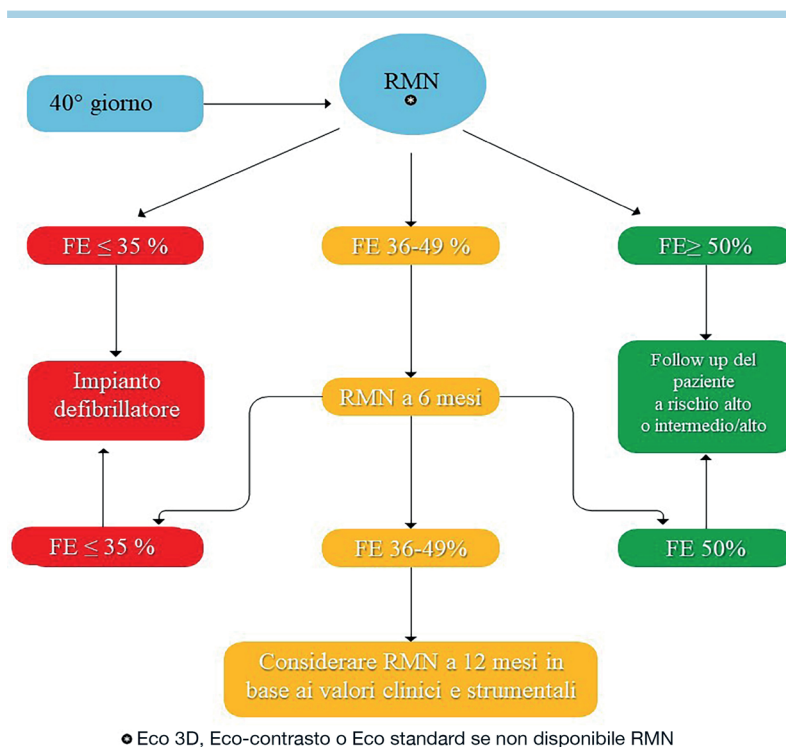
### Modifiche stile di vita

La gestione del follow-up dei pazienti sottoposti a PCI non può prescindere dall'adozione di un corretto stile di vita che, in sinergia con la terapia farmacologica, ha lo scopo di ridurre il rischio di nuovi eventi cardiovascolari e la mortalità.

### Alimentazione e peso corporeo

Le abitudini alimentari influenzano il rischio cardiovascolare incidendo su alcuni fattori di rischio come la colesterolemia, la pressione arteriosa, il peso corporeo e il diabete<sup>33</sup>. L'apporto calorico deve essere limitato alla quantità di energia necessaria per mantenere (o conseguire) un peso corporeo ideale, pari a un indice di massa corporea compreso tra >20.0 e <25.0 kg/m<sup>2</sup>.

Le caratteristiche di una sana alimentazione sono riassunte nella Tabella 1<sup>34</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo per la valutazione della frazione di eiezione (FE). RMN, risonanza magnetica nucleare.

**Tabella 1.** Caratteristiche di una corretta alimentazione.

Alimenti	Fabbisogno giornaliero
Acidi grassi saturi	Preferire acidi polinsaturi, meno del 10% dell'apporto energetico quotidiano
Acidi grassi trans-insaturi	Meno dell'1% dell'apporto energetico quotidiano
Sale	Meno di 5 g/die
Pesce	1/2 volte alla settimana
Fibre	40/45 g/die, da preferire alimenti integrali
Frutta	≥200 g/die (2 o 3 porzioni)
Verdura	≥200 g/die (2 o 3 porzioni)
Frutta secca	30 g/die (es. noci non salate)
Alcol	20 g/die per gli uomini, 10 g/die per le donne (rispettivamente 2 o 1 bicchieri)
Bevande zuccherate ed alcoliche	Evitare

Modificata da Piepoli et al.<sup>34</sup>

### Attività fisica

La pratica di una regolare attività fisica costituisce il caposaldo della prevenzione delle malattie cardiovascolari e si associa ad una riduzione sia della mortalità per tutte le cause che della mortalità cardiovascolare.

Nei pazienti affetti da SCC è raccomandata un'attività fisica aerobica di intensità moderata della durata di 30-60 min per almeno 5 giorni/settimana<sup>33,35</sup>.

Si è dimostrato che l'attività fisica aerobica ha effetti favorevoli sull'insulino-resistenza, sull'ipertensione e sui livelli di colesterolemia.

Anche l'esecuzione di attività fisica nel tempo libero riduce la mortalità nei pazienti che erano stati sedentari fino a quel momento.

### Cessazione del fumo

Smettere di fumare successivamente ad un IMA è potenzialmente la più efficace di tutte le misure di prevenzione: una revisione sistematica e una metanalisi hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico e dell'endpoint composito di morte e infarto (rischio relativo 0.57 e 0.74, rispettivamente) nei pazienti che avevano smesso di fumare rispetto ai fumatori<sup>36</sup>.

Il ricorso ad un sostegno professionale può aumentare le probabilità di smettere di fumare<sup>37</sup>. A rafforzamento dei consigli, dell'incoraggiamento e degli interventi motivazionali, o in caso di loro insuccesso, deve essere proposta la terapia sostitutiva con nicotina o il trattamento con vareniclina o bupropione al fine di facilitare la cessazione del fumo<sup>38</sup>.

## LE STRATEGIE DI FOLLOW-UP

Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole incremento delle procedure di PCI, in elezione e in corso di SCA, al quale si accompagna eterogeneità di comportamento tra cardiologi clinici ed interventisti nella gestione terapeutica e del follow-up. Ne consegue un'eccessiva e non appropriata esecuzione di esami ambulatoriali, spesso non guidati dai sintomi, senza nessun impatto sulla riduzione della mortalità.

A partire da questa considerazione risulta indispensabile stabilire un percorso assistenziale alla dimissione del paziente che sia adeguato ed appropriato in base al rischio clinico-funzionale.

Nel documento di consenso di Rossini et al.<sup>39</sup> sulla gestione clinica a lungo termine dei pazienti sottoposti a PCI per coronaropatia o SCA vengono proposte tre strategie ottimali di follow-up modulate in funzione del profilo di rischio del paziente:

- Strategia A, paziente ad alto rischio:
  - PCI in corso di SCA e FE ≤ 45%;
  - PCI in paziente con sintomi e segni di scompenso cardiaco.
- Strategia B, paziente a rischio intermedio:
  - PCI in corso di SCA (FE conservata);
  - PCI per malattia del tronco comune o malattia dell'arteria interventricolare anteriore prossimale o malattia coronarica multivasale;
  - paziente con rivascolarizzazione incompleta e/o subottimale;
  - presenza di diabete.
- Strategia C, paziente a basso rischio:
  - paziente senza comorbilità rilevanti, con FE conservata e sottoposto a rivascolarizzazione completa.

La corretta gestione del paziente affetto da SCA e/o sottoposto a PCI prevede al momento della dimissione un follow-up adeguato che consideri il profilo di rischio clinico-anamnestico-strumentale del paziente e che garantisca un accesso rapido alle cure soprattutto per i pazienti a rischio alto e molto alto. In questo modo si eviteranno controlli clinici ed esami strumentali inutili, responsabili di un aumento dei costi sanitari.

Per raggiungere tale obiettivo è indispensabile la disponibilità di strutture organizzative specializzate e il coinvolgimento di figure professionali in grado di assicurare un attento e costante monitoraggio clinico del paziente, di favorire l'assunzione della terapia farmacologica e l'aderenza alla stessa, nonché di esercitare un ottimale controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e programmare un follow-up clinico-strumentale personalizzato. La lettera di dimissione costituisce l'elemento chiave per attivare il processo di cura successivo al ricovero. In particolare, il riferimento alla terapia medica e la dettagliata registrazione dei farmaci prescritti da parte del cardiologo ospedaliero sono una componente fondamentale della lettera di dimissione, che ha un impatto diretto sulla gestione clinica del paziente e sulla sua sicurezza. Il MMG è la figura chiave per valutare l'aderenza terapeutica ed il raggiungimento dei target di frequenza cardiaca, pressione arteriosa, profilo lipidico, nonché gli aspetti psicologici e sociali del paziente.

Le visite di controllo sono condivise tra MMG e il cardiologo ospedaliero/ambulatoriale. Al primo spetta il compito di valutare la sintomatologia, i target terapeutici (colesterolemia LDL, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, glicemia) e l'aderenza alla terapia. Uno dei metodi più utilizzati per misurare e valutare l'aderenza terapeutica è quello basato sulla scala di Morisky, identificato con l'acronimo MMAS (Morisky Medication Adherence Scale). Inizialmente era basato su 4 domande e poi si è evoluto fino ad arrivare ad 8<sup>34,35</sup>. Dal punteggio ottenuto dalle risposte si stabilirà la classe di aderenza terapeutica del paziente. Se il punteggio è inferiore a 6 il profilo sarà



quello di poco aderente. Con un risultato da 6 a 8, invece, il paziente risulterà mediamente aderente e con un punteggio superiore a 8 sarà invece molto aderente.

Il cardiologo, oltre alla valutazione clinica, deve indicare il timing del test di ischemia inducibile, l'eventuale cambiamento della terapia farmacologica, con particolare attenzione alla terapia antitrombotica ed anti-ischemica.

Un compito condiviso dal cardiologo e dal MMG consiste nel motivare il paziente ad ottenere un corretto stile di vita.

Alla luce dei documenti di consenso e delle linee guida, abbiamo strutturato le strategie di follow-up effettuando una prima stratificazione dei pazienti in base alla presenza o meno di SCA (attuale o pregressa). La valutazione del rischio clinico del paziente viene completata integrando elementi procedurali (malattia multivasale, vaso trattato, rivascolarizzazione coronarica completa, complessità della PCI), dati relativi alla presenza di fattori di rischio (diabete), comorbidità (insufficienza renale cronica, malattia aterosclerotica periferica) ed FE del ventricolo sinistro.

Partendo da questa premessa abbiamo formulato cinque categorie di rischio, ciascuna delle quali prevede un percorso di follow-up personalizzato (Tabella 2). Durante i primi 12 mesi di follow-up è utile valutare la presenza di aterosclerosi periferica mediante il calcolo dell'indice caviglia-braccio e l'esecuzione di un esame eco-Doppler dell'aorta addominale, delle arterie carotidi, succlavie e arterie degli arti inferiori, nel cui referto devono essere specificate le caratteristiche ecogeniche delle placche aterosclerotiche e la percentuale di stenosi valutata attraverso il calcolo della velocità massima sistolica nel punto di stenosi con il Doppler pulsato. È indispensabile inoltre indicare il timing dei controlli eco-Doppler da programmare nel follow-up, che può essere influenzato nel caso degli arti inferiori anche dalla valutazione clinica (Tabella 3).

Ovviamente i controlli possono subire delle variazioni in base alle caratteristiche clinico-anamnestiche del paziente, all'aderenza della terapia farmacologica, al mantenimento dei target per colesterolo LDL, glicemia, frequenza cardiaca e pressione arteriosa, ad un'eventuale regressione o progressione della severità dell'aterosclerosi periferica e alle caratteristiche ultrasonografiche delle placche aterosclerotiche.

## INDICAZIONI AGLI ESAMI STRUMENTALI NON INVASIVI

### Valutazione della funzione ventricolare sinistra

L'ecocardiografia non è indicata di routine nel paziente asintomatico e viene utilizzata soltanto nel paziente con disfunzione ventricolare sinistra per la valutazione del rimodellamento ventricolare tardivo e della morfologia e funzione degli apparati valvolari. Per la valutazione della funzione ventricolare sinistra la tecnica di prima scelta dovrebbe essere la risonanza magnetica (RM) cardiaca, avendo come alternative l'ecocardiografia tridimensionale e l'ecocontrastografia miocardica. In mancanza, o in condizioni di difficile accesso a queste metodiche, si può utilizzare l'ecocardiografia B-mode standard.

La RM cardiaca rappresenta una robusta metodica caratterizzata da elevata risoluzione spaziale, elevata riproducibilità ed assenza di radiazioni ionizzanti. Tale tecnica consente di superare alcuni limiti dell'ecocardiografia che è una metodica operatore-dipendente, risente della finestra acustica del paziente ed è vincolata ad assunzioni geometriche poco riproducibili.

La RM cardiaca è considerata la tecnica "gold standard" per la stima dei volumi e della funzione ventricolare perché permette una chiara identificazione dell'interfaccia sangue-miocardio e la facile visualizzazione del contorno tra cavità e miocardio. Il suo limite è l'elevato costo e la scarsa disponibilità.

### Test di ischemia inducibile

Di recente, sono stati pubblicati i risultati del trial POST-PCI che ha incluso una coorte di 1706 pazienti sottoposti a PCI ad elevato rischio di eventi avversi che sono stati randomizzati a ricevere un follow-up con test di ischemia eseguito di routine dopo 1 anno vs follow-up senza test di ischemia<sup>40</sup>. A 2 anni non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di incidenza dell'endpoint primario composito di morte, infarto miocardico o ospedalizzazione per angina instabile. Gli autori concludevano che nei pazienti ad elevato rischio dopo angioplastica, l'esecuzione di routine di un test funzionale non si associava ad un beneficio in termini di outcome. Tali evidenze potranno modificare le future raccomandazioni delle linee guida in cui la valutazione dei sintomi potrebbe avere un ruolo centrale nella scelta della migliore strategia di follow-up ed, in particolare, dell'esecuzione di test di ischemia.

Nella scelta di quale test utilizzare nel singolo paziente, bisogna tener presente che l'ECG da sforzo è stato declassato dalle ultime linee guida e non dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi di ischemia inducibile, ma solo per la valutazione della capacità funzionale del paziente<sup>35</sup>. Infatti, il valore diagnostico del test per escludere o documentare la presenza di ischemia miocardica ha un valore limitato (ridotto valore predittivo positivo e negativo) e, pertanto, può essere preso in considerazione solo laddove non siano disponibili metodiche di imaging (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B). Inoltre l'ECG da sforzo deve essere utilizzato (I-C) per definire la tolleranza allo sforzo, la sintomatologia, l'insorgenza di aritmie, la risposta pressoria ed il rischio di eventi, in contesti selezionati (quando le informazioni del test potrebbero condizionare l'iter diagnostico-terapeutico del paziente).

Come indicato nelle ultime linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica (2018)<sup>1</sup> nei pazienti già sottoposti a PCI si dovrebbe utilizzare un test di ischemia con imaging (IIa-B). In questo ambito, l'esame che consideriamo di prima scelta è l'eco da stress fisico o farmacologico per il suo miglior rapporto costo-efficacia (scintigrafia miocardica di perfusione e RM da stress come seconda scelta).

Le suddette linee guida hanno inoltre indicato il timing del test provocativo nel follow-up dei pazienti con classe di rischio differente:

- Il test di ischemia con imaging precoce (dopo 6 mesi dalla PCI) può essere considerato in un gruppo specifico di soggetti: pazienti resuscitati da arresto cardiaco, pazienti diabetici, pazienti che svolgono lavori tali da mettere a rischio l'incolumità e la salute altrui (autisti, piloti), atleti che svolgono attività agonistica o pazienti che svolgono attività ad alto impegno cardiovascolare, pazienti con rivascolarizzazione incompleta o subottimale, complicanze durante la procedura di rivascolarizzazione (IIb-C).
- Nei pazienti asintomatici si può effettuare un test di ischemia con imaging dopo 1 anno dalla PCI e dopo 5 anni dal bypass aortocoronarico (IIb-C).
- Nei pazienti sottoposti a PCI ad alto rischio (es. tronco

**Tabella 2.** Classi di rischio con relative strategie di follow-up.

Follow-up	Classi di rischio			
	Basso	Intermedio	Intermedio-alto	Alto
40 giorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCI</li> <li>• No SCA, DM, AOP, IRC</li> <li>• No CAD ostruttiva residua</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCI</li> <li>• No SCA</li> <li>• 1 tra: DM/AOP/CAD ostruttiva residua/IRC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCI+SCA+FE &gt;50%</li> <li>• No DM, AOP, IRC, CAD ostruttiva residua</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCI+SCA+FE &gt;50%</li> <li>• 1 tra: DM, AOP, IRC, CAD ostruttiva residua</li> </ul>
4 mesi				<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Valutazione FE*</li> </ul>
2 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG o VC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG o VC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG o VC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Controllo ICD</li> </ul>
6 mesi			<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Valutazione FE*</li> </ul>
8 mesi				<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Valutazione FE*</li> </ul>
12 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Test di ischemia inducibile</li> <li>• Eco-Doppler periferico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Test di ischemia inducibile</li> <li>• Eco-Doppler periferico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Test di ischemia inducibile</li> <li>• Eco-Doppler periferico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC</li> <li>• ECG</li> <li>• Controllo ICD</li> <li>• Valutazione FE*</li> </ul>
18 mesi			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG o VC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG o VC</li> </ul>
24 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC+ ECG (da ripetere ogni 12 mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC+ ECG (da ripetere ogni 12 mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC+ ECG (da ripetere ogni 12 mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VC+ ECG (da ripetere ogni 12 mesi)</li> </ul>

AOP, arteriopatia obliterante periferica; CAD, malattia coronarica; DM, diabete mellito; ECG, elettrocardiogramma; FE, frazione di eiezione; FU, follow-up; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; IRC, insufficienza renale cronica; MMG, valutazione dal medico di medicina generale; PCI, angioplastica coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; VC, visita cardiologica. \*Per la metodica da utilizzare per la valutazione della FE vedi Figura 2.

**Tabella 3.** Timing dei controlli mediante eco-color Doppler in base al diametro dell'aorta addominale e al grado di patologia aterosclerotica carotidea.

	Timing dei controlli
Diametro dell'aorta addominale	
2.5-3.0 cm	1 anno
3.0-3.5 cm	1 anno
3.5-4.0 cm	1 anno
4.0-4.5 cm	6 mesi
Aterosclerosi carotidea	
Nessuna placca aterosclerotica	5 anni
Piccole placche (IMT 2 mm o stenosi del 20%)	2 anni
Placche determinanti stenosi 30-50%	1 anno
Placche determinanti stenosi >50%	6 mesi

IMT, spessore medio-intimale.

comune non protetto) può essere effettuato un controllo angiografico (3-12 mesi) indipendentemente dalla sintomatologia (Ib-C).

- L'esame coronarografico è raccomandato nei pazienti sintomatici che presentano al test di ischemia delle caratteristiche di rischio intermedio-alto (ischemia insorta a bassi carichi di lavoro, deficit di perfusione reversibile  $\geq 10\%$  del ventricolo sinistro, anomalie indotte della funzione contrattile segmentaria del ventricolo sinistro) (I-C).

Secondo le linee guida ESC 2019 sulle SCC<sup>35</sup> i tre test funzionali per la valutazione dell'ischemia inducibile, ecocardiografia da stress (fisico o farmacologico), scintigrafia miocardica di perfusione e RM cardiaca da stress, presentano una classe di raccomandazione analoga (classe IA). La scelta dell'una o dell'altra metodica di imaging varia in funzione della disponibilità e dell'esperienza del centro dove viene effettuata, delle possibili controindicazioni di ciascuna metodica, senza trascurare la valutazione costo-efficacia e l'accuratezza diagnostica (Tabella 4, Figura 2)<sup>35</sup>.

## PROSPETTIVE FUTURE

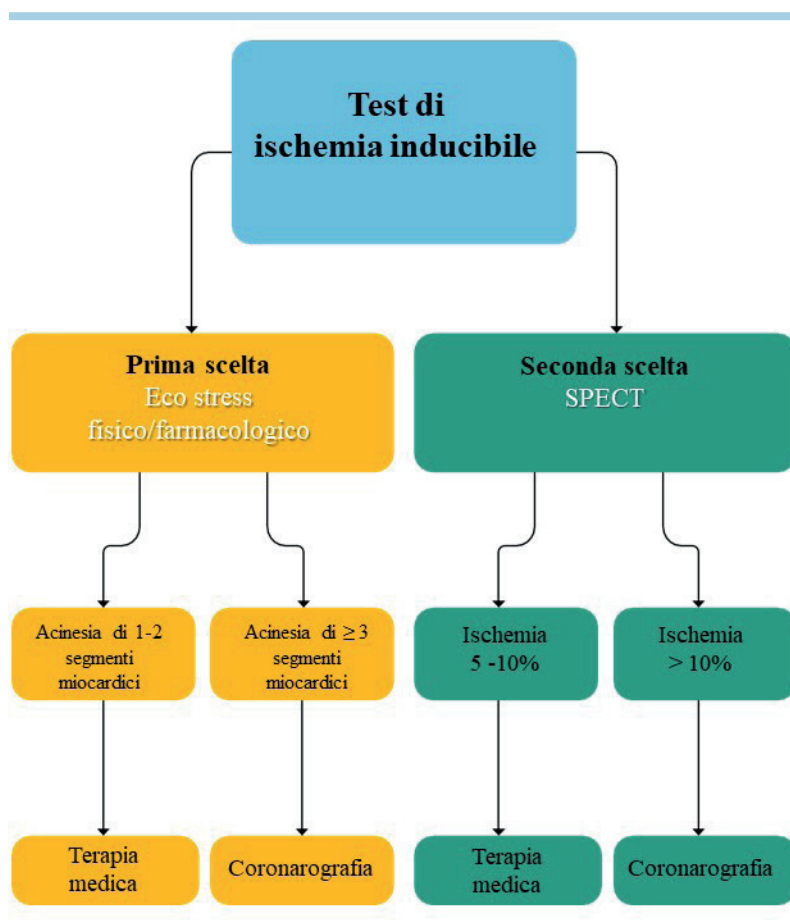
Nei pazienti sottoposti a tomografia computerizzata (TC) coronarica, sia la riserva frazionale di flusso derivata dalla TC (FFR<sub>CT</sub>) che l'esame di perfusione miocardica da stress mediante TC rappresentano possibili approcci per valutare l'ischemia specifica della lesione. Sebbene le prove per entrambi siano attualmente limitate, vi sono dati dalle indagini cliniche sulla FFR<sub>CT</sub>. Diversi studi hanno dimostrato che la correlazione tra FFR derivata dalla TC e FFR invasiva è elevata. Il trial NXT ha mostrato una sensibilità e specificità della FFR<sub>CT</sub>, nei confronti della FFR invasiva, dell'86% e 79%, rispettivamente. Tale studio ha inoltre stabilito che l'approccio combinato TC cardiaca + FFR<sub>CT</sub> migliora significativamente l'accuratezza diagnostica rispetto all'esecuzione della sola TC cardiaca, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con patologia ateromica prevalentemente calcifica, in cui spesso la TC cardiaca sovrastima l'entità della stenosi coronarica<sup>41</sup>. Lo studio PLATFORM ha dimostrato che nei pazienti riferiti per angiografia invasiva a causa del dolore toracico (angina prevalentemente atipica) e della probabilità pre-test intermedia per coronaropatia ostruttiva, la valutazione con TC e FFR<sub>CT</sub> ha ridotto il numero di pazienti con angiogrammi coronarici invasivi successivamente normali rispetto alle cure standard, senza alcun impatto negativo sulla prognosi dei pazienti al follow-up di 1 anno<sup>42</sup>. Inoltre, tale approccio si è anche dimostrato valido dal punto di vista di costo-efficacia, riducendo significativamente i costi complessivi per il sistema sanitario<sup>43</sup>. Infine, lo studio RIPCORDER ha dimostrato come un approccio combinato, anatomico e funzionale, possa modificare il successivo iter clinico-diagnostico del paziente rispetto all'utilizzo della semplice TC cardiaca<sup>44</sup>. Attualmente i dati degli studi clinici con FFR<sub>CT</sub> non sono ancora sufficienti per fare una raccomandazione per il suo utilizzo nella pratica clinica nei pazienti rivascolarizzati. Sono quindi necessari ulteriori studi che possano valutare il ruolo dell'imaging anatomico e funzionale combinato e non invasivo, come studi clinici randomizzati con FFR<sub>CT</sub> in pazienti con cardiopatia ischemica nota e rivascolarizzati, nonché ulteriori indagini cliniche sull'esame di perfusione miocardica da stress mediante TC.

**Tabella 4.** Accuratezza diagnostica delle tecniche di imaging utilizzate nella cardiopatia ischemica.

Tecniche di imaging	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Test da sforzo	68	77
Eco-stress fisico	81	79
Eco-stress farmacologico con dipiridamolo	74	90
Eco-stress globale	80	84
Scintigrafia miocardica da sforzo	86	75
Scintigrafia miocardica con stress farmacologico	88	75
RM-cine	83	86
RM-perfusione	91	79
TC cardiaca	94	92

RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata. Modificata da Knuuti et al.<sup>35</sup>





**Figura 2.** Algoritmo per l'utilizzo delle metodiche di ischemia inducibile. SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo.

## RIASSUNTO

Negli ultimi decenni, i progressi nelle metodologie di esecuzione dell'angioplastica coronarica percutanea (PCI) hanno ridotto significativamente il rischio di complicanze procedurali e la mortalità intraospedaliera dei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA), aumentando così la popolazione dei pazienti stabili che hanno eseguito una PCI elettiva o per SCA. Questo nuovo scenario epidemiologico sottolinea l'importanza di attuare adeguate strategie di prevenzione e follow-up per questo gruppo di pazienti. Il follow-up dei pazienti dopo una SCA o una PCI elettiva dovrebbe basarsi su percorsi comuni e sulla collaborazione tra cardiologi ospedalieri e medici di base. Tuttavia, le strategie di follow-up di questi pazienti sono ancora scarsamente standardizzate. Questo documento di consenso SICI-GISE/SICOA è stato concepito come una proposta per la gestione a lungo termine dei pazienti che subiscono una PCI post-SCA o elettiva, sulla base del loro individuale rischio residuo di eventi avversi cardiovascolari. Sono state definite cinque classi di

rischio del paziente e cinque strategie di follow-up che includono visite mediche ed esami diagnostici secondo un calendario specifico. Viene fornita anche una breve guida per la selezione dei test di imaging per la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra e dei test anatomici o funzionali non invasivi per la diagnosi di malattia coronarica ostruttiva residua. L'eccardiografia con stress fisico e farmacologico è stata identificata come la tecnica di imaging di primo livello nella maggior parte dei casi, mentre la risonanza magnetica cardiovascolare dovrebbe essere preferita quando è necessaria una valutazione accurata della frazione di eiezione ventricolare sinistra. La standardizzazione dei percorsi di follow-up dei pazienti con una storia di PCI post-SCA o elettiva, condivisa tra medici ospedalieri e medici di base, potrebbe comportare una riduzione della mortalità extraospedaliera e un uso più efficiente, in termini di costo/beneficio, degli esami strumentali.

**Parole chiave.** Angioplastica coronarica; Documento di consenso; Follow-up; Percorsi standardizzati; Sindrome coronarica acuta.

## BIBLIOGRAFIA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
2. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction

during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017;38:3056-65.

3. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-ele-

vation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J* 2018;39:3766-76.

4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute

myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.

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

6. Rapsomaniki E, Thuesen M, Yang E, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:172-83.

7. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-44.

8. Amin AP, Marso SP. Acute coronary syndrome in the patient with diabetes: is the management different? *Curr Cardiol Rep* 2010;12:321-9.

9. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765-75.

10. Angiolillo DJ, Roffi M, Fernandez-Ortiz A. Tackling the thrombotic burden in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:697-710.

11. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.

12. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.

13. Sørensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Køber L, Kjølser E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:948-52.

14. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002;137:555-62.

15. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.

16. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.

17. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000;19(1 Suppl 1):I-XXIV, 1-304.

18. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-45.

19. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Backer G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995;46:211-9.

20. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women  $\geq 62$  years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-5.

21. Léger P, Ferrières J, Cantie P, et al. Chronic obliterative arterial disease of the lower limbs in the coronary patient: prevalence and prognostic incidence. The Monica Toulouse register. *Rev Med Interne* 1999;20:404-7.

22. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1091-5.

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

24. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-8.

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

26. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1397-405.

27. Janardhanan R, Kenchaiah S, Velazquez EJ, et al. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in

acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J* 2006;152:183-9.

28. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.

29. Rizzello V, Lucci D, Maggioni AP, et al. Clinical epidemiology, management and outcome of acute coronary syndromes in the Italian network on acute coronary syndromes (IN-ACS Outcome study). *Acute Card Care* 2012;14:71-80.

30. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121-6.

31. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, et al. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J* 2007;28:326-33.

32. Torabi A, Rigby AS, Cleland JG. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:79-81.

33. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.

34. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.

35. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.

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

37. Heatherston TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-27.

38. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD006103.

39. Rossini R, Oltrona Visconti L, Musu-

meci G, et al. A multidisciplinary consensus document on follow-up strategies for patients treated with percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:E129-39.

**40.** Park DW, Kang DY, Ahn JM, et al.; POST-PCI Investigators. Routine Functional testing or standard care in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2022;387:905-15.

**41.** Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al.; NXT Trial Study Group. Diagnostic performance of non-invasive fractional flow

reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145-55.

**42.** Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al.; PLATFORM Investigators. 1-Year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:435-45.

**43.** Hlatky MA, De Bruyne B, Pontone

G, et al. Quality-of-life and economic outcomes of assessing fractional flow reserve with computed tomography angiography: PLATFORM. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2315-23.

**44.** Curzen NP, Nolan J, Zaman AG, Norgaard BL, Rajani R. Does the routine availability of CT-derived FFR influence management of patients with stable chest pain compared to CT angiography alone?: the FFR<sub>CT</sub> RIPCORDER study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1188-94.