

QUANTO È IMPORTANTE RIVASCOLARIZZARE L'ISCHEMIA SILENTE?

A. Murrone, C. Cavallini

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia.

La dimensione del problema

“Il porsi costantemente dei problemi sta alla base della saggezza. Poiché attraverso il dubbio siamo portati all'indagine, e attraverso l'indagine arriviamo alla verità”. Pierre Abélard, *Sic et non*, XII sec.

Una obiettiva documentazione di ischemia miocardica, in assenza di angina o equivalenti anginosi, è la definizione riconosciuta di ischemia miocardica silente.

La prevalenza riportata in letteratura è estremamente varia, dal 9 al 57%¹. Questo range, estremamente ampio, è chiaramente riconducibile a differenze nelle popolazioni prese in esame, alle diverse fasce di rischio di appartenenza, alle differenti tecniche utilizzate per lo screening. Quando i numeri sono così differenti ne deriva inevitabilmente che, in realtà, non sappiamo quale sia la dimensione epidemiologica del problema. Effettivamente la categoria dei pazienti con ischemia silente comprende sia soggetti persistentemente asintomatici, sia pazienti sopravvissuti ad una sindrome coronarica acuta e successivamente asintomatici, sia pazienti già rivascolarizzati e senza recidiva di angina ma con positività ai test di induzione.

Uno strano caso clinico

“Un caso che finisca bene è provvidenza, un caso che termina male è destino”. Knut Hamsun, *Vagabondi*, 1927.

Iniziamo con un caso clinico emblematico di una realtà quotidiana che non sempre tiene conto delle evidenze scientifiche. Il “nostro” paziente è un maschio di 67 anni, senza fattori di rischio cardiovascolare specifici, sportivo amatoriale e in ottima forma fisica, tanto da percorrere, poche settimane prima del ricovero, circa 100 km in bicicletta senza disturbi. Nel 2006 una TC ave-

va dimostrato un basso calcium score coronarico. Asintomatico per angor e dispnea, lunedì 5 agosto 2013 si reca in ospedale per effettuare l'annuale check up. Uno stress test cardiaco, negativo per sintomi, risulta positivo per ischemia. Una successiva TC delle coronarie evidenzia una stenosi significativa che, il giorno successivo, viene confermata alla coronarografia e, seduta stante, efficacemente trattata con PCI e stenting. Il caso è successivamente arrivato all'attenzione di un noto cardiologo, il quale, interpellato per esprimere un parere sul caso, non ha usato mezzi termini: "questa è la medicina al suo peggior livello". Chi sono i protagonisti di questo caso? Il paziente è George W. Bush. Il cardiologo interpellato è Steven Nissen, della Cleveland Clinic. Il Dr. David L. Brown, della Stony Brook University, autore di importanti studi sugli stent coronarici, si è aggiunto alla discussione affermando che G. W. Bush "è l'emblema dell'uso inappropriato degli stent" ².

Una polemica così aspra, certamente anomala per le nostre latitudini, riporta l'attenzione, non solo medica, sull'appropriatezza delle procedure di rivascularizzazione in pazienti asintomatici. Le due domande che immediatamente sfiorano la mente sono: 1. perché G. W. Bush è stato sottoposto a uno stress test nonostante fosse asintomatico e in una forma fisica strepitosa? 2. perché, una volta scoperta una stenosi coronarica, G. W. Bush è stato sottoposto a PCI più stenting invece che a terapia medica ottimizzata?

La risposta sembra ovvia. Perché un'arteria riaperta è meglio di un'arteria con stenosi. Ma questo è vero solo nell'immaginario pseudoscientifico di chi ritiene l'aterosclerosi una malattia del vaso anziché una malattia sistemica.

Ma andiamo per ordine e cerchiamo di rispondere alla prima domanda.

È stato corretto sottoporre George W. Bush ad uno stress test nonostante fosse asintomatico ed in forma fisica strepitosa?

"Nulla avviene per caso, ma tutto secondo ragione e necessità". Leucippo, Frammenti, V sec. a.C.

Sulla base delle evidenze attuali la risposta è "no!".

Un'analisi Cochrane, infatti, ha dimostrato che esami fisici annuali in pazienti asintomatici non sono utili in quanto, pur aumentando il numero di nuove diagnosi, non riducono mortalità e morbilità ³.

Un aiuto da Choosing Wisely®

Cerchiamo un appiglio che possa giustificare il test attraverso le raccomandazioni di "Choosing Wisely®", "Scegliere con Saggiozza", un'iniziativa di "ABIM (American Board of Internal Medicine) foundation", organizzazione che dal 1999 lavora al fine di migliorare la qualità delle cure ed informare medici e pazienti sul sovrautilizzo di test e procedure. Alcune prestigiose società scientifiche hanno identificato, in base al programma di Choosing Wisely®, le 5 procedure più importanti da evitare nella disciplina di competenza ⁴.

Vediamo come alcune di queste posizioni si possano applicare al "nostro" caso clinico. Anche questa volta, niente da fare: le raccomandazioni Choosing Wisely® rafforzano la sensazione che lo stress test del "nostro" paziente non fosse indicato (tab. I).

Tabella I - Il caso di George W. Bush confrontato con le raccomandazioni di Choosing Wisely®.

<i>Choosing Wisely®</i>	<i>Caso di George W. Bush</i>
<i>American College of Cardiology</i> Non effettuare stress test di immagine nella valutazione iniziale di pazienti senza sintomi cardiologici, a meno che siano presenti markers di alto rischio	Effettuato uno stress test anche se asintomatico e a basso rischio
<i>American Society of Nuclear Cardiology</i> Non effettuare stress test d'immagine cardiaco o coronarografia in pazienti asintomatici, a meno che siano presenti markers di alto rischio	Effettuato stress test e coronarografia nonostante asintomatico e in assenza di markers di alto rischio
<i>Society of Cardiovascular CT</i> Non prescrivere uno score TC del calcio coronarico a scopo di screening in soggetti asintomatici, a basso rischio	Prescritto uno score TC del calcio nel 2006 a scopo di screening anche se asintomatico e a basso rischio
<i>Society of Internal Medicine</i> Non effettuare check up sulla salute generale in un adulto asintomatico	Effettuato check up generale anche se asintomatico
<i>American Academy of Family Physicians</i> Non prescrivere un ECG annuale o qualsiasi altro screening cardiologico in pazienti asintomatici e a basso rischio	Prescritto uno screening cardiologico anche se asintomatico e a basso rischio
<i>American Society of Echocardiography</i> Evita un eco stress in pazienti asintomatici, a basso rischio di coronaropatia	Effettuato stress test anche se asintomatico e a basso rischio

Nel caso dell'ex Presidente degli Stati Uniti sarebbero state quindi disattese, trattandosi di screening di un paziente asintomatico, le raccomandazioni di almeno sei prestigiose società scientifiche. Che Steven Nissen abbia ragione? Probabile. Rimane, comunque, il dubbio legittimo che non tutti i particolari che potrebbero giustificare il comportamento clinico, siano stati resi pubblici.

Lo stress test nei pazienti asintomatici: le Linee Guida

In accordo con le raccomandazioni di Choosing Wisely®, le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla coronaropatia stabile⁵ ci confermano che uno stress test non è raccomandato in pazienti a rischio basso o intermedio di coronaropatia (tab. II).

Anche le linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica⁶, ancora più risolutive delle raccomandazioni di Choosing Wisely®, non lasciano alcuno spazio all'esecuzione di test anatomici o funzionali, ai fini diagnostici e/o prognostici, in pazienti asintomatici, anche ad alto rischio, senza nota coronaropatia (CAD).

Tabella II - Test in pazienti asintomatici a rischio di coronaropatia stabile [mod. da (5,7)].

Test	CdR	LdE
Adulti asintomatici a rischio intermedio (SCORE ESC- heartscore.org: probabilità di eventi CV fatali a 10 anni ≥ 1 <5%): 1. valutazione spessore intima/media carotidea 2. misurazione indice caviglia/braccio oppure 3. TC calcium score coronarico	IIa	B
TC calcium score coronarico in adulti > 40 anni, diabetici, asintomatici	IIb	B
Test da sforzo in adulti asintomatici a rischio intermedio (HEARTSCORE)	IIb	B
Stress test di immagine in adulti asintomatici con diabete, adulti asintomatici con forte familiarità per CAD, calcium score ≥ 400	IIb	C
Stress test di immagine in adulti asintomatici a rischio basso o intermedio (SCORE ESC)	III	C

La valutazione del rischio di coronaropatia

La valutazione dello SCORE di rischio dell'ESC⁷, unitamente alla presenza di fattori di rischio cardiovascolari (CV) aggiuntivi, assume un ruolo fondamentale nell'identificare soggetti a rischio particolarmente elevato che potrebbero trarre beneficio dallo screening per CAD asintomatica. Lo SCORE dovrebbe essere valutato in tutti i pazienti con >1 fattore di rischio CV.

Sulla base del punteggio di rischio dello SCORE, le linee guida suddividono i pazienti a rischio di CAD in 4 categorie:

1. *Rischio molto alto*. Presenza di almeno uno dei seguenti fattori: aterosclerosi documentata, diabete mellito con >1 fattore di rischio CV aggiuntivo e/o danno d'organo, nefropatia avanzata (GFR <30 mL/min/1.73 m²), SCORE $\geq 10\%$ di eventi CV fatali a 10 anni.
2. *Rischio alto*. Presenza di almeno uno dei seguenti fattori: marcato incremento di un singolo fattore di rischio (iperlipemia familiare, ipertensione severa), diabete mellito senza fattori di rischio aggiuntivi o danno d'organo, malattia renale moderata (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²), SCORE ≥ 5 e <10%.
3. *Rischio moderato*. SCORE ≥ 1 e <5%. Molti soggetti appartengono a questa categoria, quindi, una ulteriore stratificazione prognostica deve essere modulata da fattori di rischio aggiuntivi non ricompresi nelle carte SCORE. Inoltre, la misurazione dello spessore intima-media delle carotidi, dell'indice caviglia/braccio o del TC calcium score coronarico (CdR IIa, LdE B), consente di ristrutturare un paziente alla categoria di rischio superiore o inferiore.
4. *Basso rischio*: SCORE <1%.

In conclusione, il ruolo dello stress test di immagine è stato drasticamente ridimensionato nello screening di soggetti asintomatici, anche se ad alto rischio di CAD o diabetici, mentre emergono nuovi elementi di stratificazione prognostica quali lo SCORE, la valutazione dello spessore intima-media carotidea, l'indice caviglia/braccio e la valutazione TC del calcio coronarico. Come spesso accade in medicina, un'attenzione particolare è riposta alla classe di rischio intermedio, la più numerosa e che pone sempre difficili aspetti decisionali.

È stato corretto sottoporre George W. Bush a PCI più stenting invece che a terapia medica ottimizzata?

“C’è chi vede le cose come sono e dice: ‘Perché?’. Io invece sogno cose mai viste e dico: ‘Perché no?’ ”. George Bernard Shaw, Torniamo a Matusalemme, 1920.

Sulla base delle evidenze attuali, la risposta è sempre la stessa: “no!”.

Il “nostro” caso clinico riporta in primo piano un elemento di primaria importanza nella coronaropatia stabile: non c’è alcuna evidenza scientifica che trattare una placca stabile con PCI e stent sia di beneficio rispetto ad una terapia medica ottimizzata. Lo studio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation), condotto su una popolazione di oltre 2.300 pazienti simili all’ex Presidente, ha dimostrato che una strategia iniziale di trattamento con PCI e stent non riduce, rispetto alla terapia medica ottimizzata, il rischio di morte, sindrome coronarica o stroke ⁸.

Le principali critiche mosse al COURAGE sono certamente di rilievo: a. l’utilizzo, quasi esclusivo, di stent non medicati; b. una terapia medica ottimizzata come quella del COURAGE è difficilmente applicabile a tutti i pazienti; c. l’estensione delle conclusioni del COURAGE ad una popolazione generale è difficile considerato che, per arruolare 2.300 pazienti, sono state sottoposte a screening diverse migliaia di individui. Ma, a vantaggio dello studio non bisogna dimenticare che il COURAGE non è stato un trial “head to head” di confronto tra terapia medica e stent, ma uno studio di “strategia iniziale” di trattamento il cui protocollo consentiva il cross-over tra gruppi. Un’analisi post hoc del COURAGE è stata condotta nei pazienti con ischemia miocardica silente, rappresentati dal 12% del totale di 2.280 pazienti. I pazienti asintomatici, in confronto a quelli con angina, hanno avuto un numero inferiore di rivascularizzazioni (16% vs 27%, $p < 0.001$) ma non sono state osservate differenze significative in termini di outcome. La rivascularizzazione con PCI, aggiunta alla terapia medica ottimizzata, non ha ridotto gli eventi cardiaci non fatali ma ha mostrato un trend, statisticamente non significativo, verso una riduzione di mortalità ⁹.

Le conclusioni del COURAGE sono state rafforzate da quelle di una recente meta-analisi condotta su oltre 7.000 pazienti con coronaropatia stabile: l’applicazione di uno stent non ha aggiunto alcun beneficio prognostico ad una terapia medica ben condotta ¹⁰.

Proseguendo la valutazione del “nostro” caso clinico, dobbiamo sottolineare come non ci siano dati certi su come gestire pazienti asintomatici con stress test positivo (3 pazienti su 10 hanno stress test positivo in assenza di sintomi).

Quando rivascularizzare un paziente con ischemia silente

“Il dubbio è una passerella che trema fra l’errore e la verità”. Gesualdo Bufalino, Il malpensante, 1987.

Le linee guida ESC sulla rivascularizzazione miocardica ⁶ consigliano di effettuare la coronarografia in pazienti con stress test positivo a rischio alto o intermedio (Cdr IIa, LdE C): riteniamo ragionevole applicare la stratificazione del rischio dei soggetti sintomatici anche a pazienti asintomatici. In caso di stress te-

st a rischio basso/intermedio non c'è indicazione a rivascolarizzazione, ma a terapia medica. Se il risultato depone invece per uno stress test ad alto rischio, allora dovrebbe essere presa in considerazione la rivascolarizzazione. In sostanza, uno stress test positivo a rischio intermedio ha indicazione alla coronarografia ma non alla rivascolarizzazione: in questo caso dovremmo effettuare la coronarografia ma, al contempo, trovare la forza per sopprimere l'istinto "oculostenotico" se non riscontriamo un pattern anatomico ad alto rischio.

Secondo le linee guida europee ⁵, la rivascolarizzazione nell'ischemia silente, con l'unico obiettivo perseguibile in assenza di sintomi, e cioè il miglioramento della prognosi, è indicata nelle seguenti condizioni (tab. III):

Tabella III - Indicazioni anatomiche e funzionali alla rivascolarizzazione (anche in pazienti asintomatici) [mod. da (5)].

	CdR	LdE
Tronco comune >50%*, Discendente anteriore prossimale >50%*	I	A
Coronaropatia bi- o tri-vasale con disfunzione ventricolare sinistra Area di ischemia >10% del ventricolo sinistro	I	B
Assenza di sintomi limitanti in terapia medica ottimizzata in vasi che non siano tronco comune, discendente anteriore prossimale, vasi che sottendono un'area di ischemia <10%, o FFR \geq 0.80	III	A

*con ischemia documentata o FFR <0.80

Una procedura di rivascolarizzazione in questi casi, anche in pazienti asintomatici, è giustificata dalle seguenti considerazioni: il vantaggio prognostico della terapia medica ottimizzata vs rivascolarizzazione si mantiene fino ad una certa quota di miocardio ischemico (< al 10% del ventricolo sinistro), oltre questo valore il rapporto si inverte e la rivascolarizzazione produce un vantaggio significativo in termini di riduzione della mortalità cardiaca ¹¹ (tab. IV).

Tabella IV - Rapporto tra carico ischemico e prognosi: terapia medica vs rivascolarizzazione [mod. da (10)].

Miocardio ischemico (%)	Morte cardiaca (%)	
	Terapia medica	Rivascolarizzazione
0	0.7	6.3
1-5	1.0	1.8
5-10	2.9	3.7
11-20	4.8	3.5
>20	6.7	2.0

In un piccolo sottostudio nucleare del COURAGE, di circa 300 pazienti, quelli con una quota di miocardio ischemico >10% del ventricolo sinistro, avevano un rischio di morte o infarto miocardico più basso se rivascolarizzati, rispetto alla terapia medica ¹².

Un'importante motivazione ad eseguire la coronarografia, in determinati sottogruppi, è l'identificazione della coronaropatia con anatomia ad alto ri-

schio. Esiste infatti una correlazione diretta tra estensione della coronaropatia e mortalità a distanza ¹³ (tab. V).

Tabella V - Correlazione tra estensione della coronaropatia e mortalità [mod. da (13)].

<i>Estensione CAD</i>	<i>Mortalità/anno in terapia medica (%)</i>
1 vaso	1.4
2 vasi	2.4
1 vaso >95% LAD prossimale	3.4
2 vasi >95% LAD prossimale	4.2
3 vasi	4.2
3 vasi, almeno uno >95%	5.4
3 vasi, LAD prossimale >75%	6.6
3 vasi, LAD prossimale >95%	8.2

In conclusione, una procedura di rivascularizzazione in pazienti con ischemia silente, così come nella coronaropatia stabile, è motivata dalla presenza di coronaropatia ad alto rischio anatomico o funzionale. Un'opinione del tutto personale: nelle linee guida europee manca un chiaro anello di congiunzione tra l'identificazione di un paziente ad alto rischio e la coronarografia. Infatti, viene scoraggiata l'esecuzione di uno stress test in un paziente asintomatico, mentre l'indicazione alla coronarografia deriva, in assenza di sintomi, proprio da uno stress test a rischio intermedio/alto (fig. 1). Nel tentativo di trovare una risposta potremmo, concordemente a Choosing Wisely®, riservare lo stress test a pazienti con markers di alto rischio. Nei pazienti a rischio intermedio sarebbe opportuno ristrutturare la prognosi ad un livello diverso, secondo la presenza o meno di fattori di rischio aggiuntivi (HEARTSCORE). I pazienti a basso rischio devono, invece, essere incoraggiati unicamente a rimanere in tale categoria.

L'ischemia silente si associa ad un impatto prognostico differente rispetto all'ischemia sintomatica?

La risposta più autorevole viene da un grande registro internazionale, il CLARIFY (ProspeCtive observational LongitudinAl RegIstry oF patients with stable coronary arterY disease) ¹⁴. Per questa analisi sono stati inclusi 20.402 pazienti sottoposti a test per l'identificazione di ischemia entro l'anno precedente all'arruolamento e non sottoposti a rivascularizzazione. Il 65% non aveva né angina né ischemia miocardica, il 9% aveva angina senza ischemia, il 15% ischemia senza angina e l'11% aveva sia ischemia che angina. All'analisi multivariata, i pazienti con angina, ma non quelli con ischemia silente, hanno avuto un aumento del 46% del rischio relativo di morte CV o IMA non fatale, rispetto a quelli senza angina e senza ischemia. Nei pazienti con angina e ischemia tale incremento del rischio è stato pari al 76%. La presenza di sintomi ha avuto, quindi, un impatto prognostico negativo in pazienti con coronaropatia stabile ¹⁵.

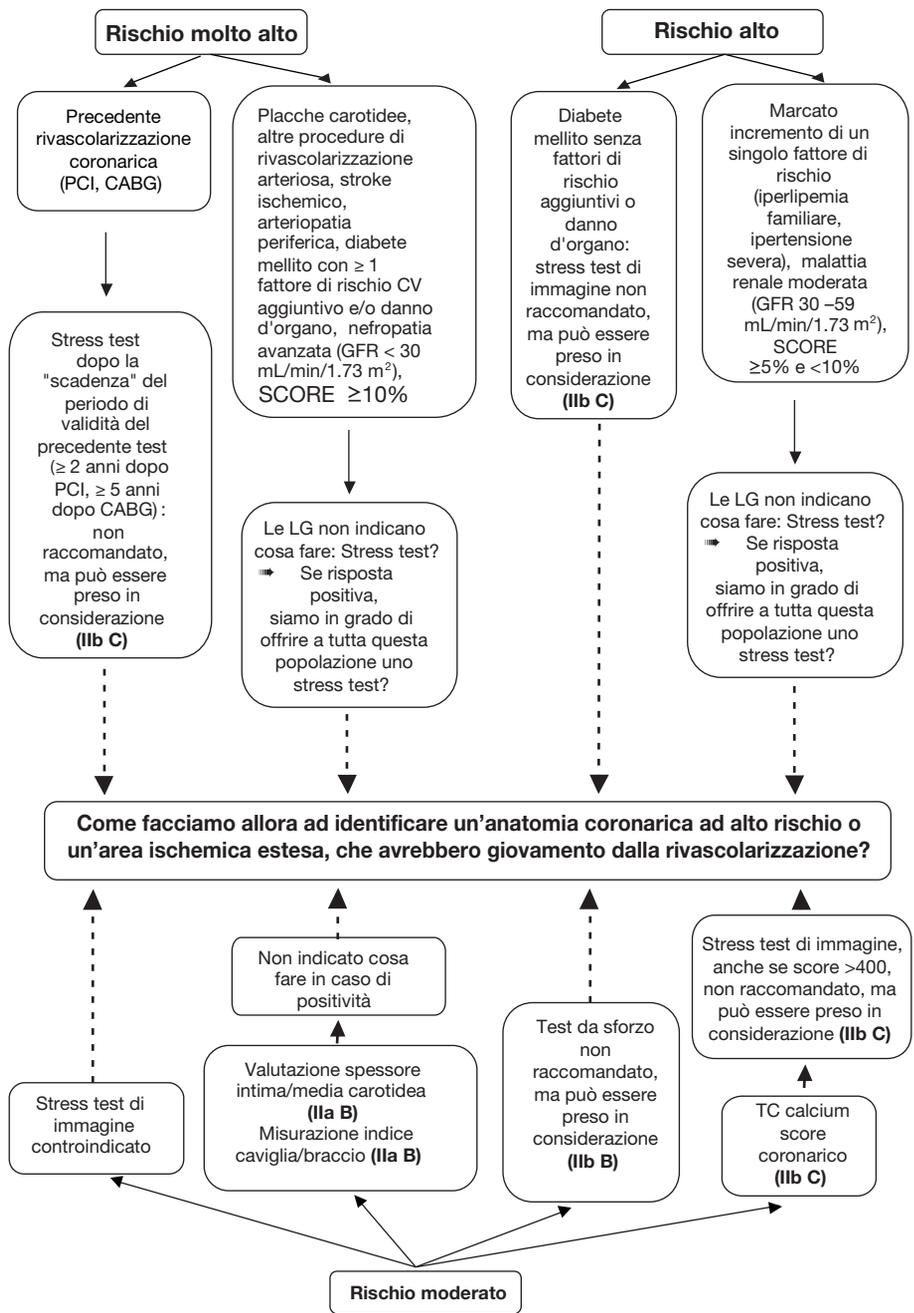


Fig. 1. Un grosso problema: le LG europee e l'identificazione della CAD asintomatica.

Ma non tutto è chiaro: perché l'ISCHEMIA Study?

“Tutta la varietà, tutta la delizia, tutta la bellezza della vita è composta d'ombra e di luce”. Lev Tolstoj, Anna Karenina, 1877.

Che le conoscenze scientifiche riguardo questo argomento siano ancora incomplete è dimostrato dalla necessità di portare a termine ulteriori studi. Con il patrocinio del National Heart, Lung, and Blood Institute, l'ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) trial, fornirà ulteriori e chiare evidenze. Il trial sta arruolando pazienti con coronaropatia stabile ed ischemia almeno moderata, sia sintomatici che asintomatici, con o senza precedente rivascolarizzazione, con l'obiettivo di verificare se una strategia di trattamento invasivo con rivascolarizzazione migliori la prognosi rispetto alla terapia medica.

Conclusioni

“...Poscia che fummo al quarto di venuti, Gaddo mi si gittò disteso a' piedi, dicendo: ‘Padre mio, ché non m'aiuti?’...”. Dante, Inferno XXXIII canto.

Nella CAD asintomatica l'unico obiettivo perseguibile è il miglioramento della prognosi. In analogia a quanto raccomandato in soggetti sintomatici, la rivascolarizzazione offre benefici certi in caso di ampia area ischemica o di anatomia ad alto rischio. Per rivascolarizzare efficacemente pazienti asintomatici avremmo quindi bisogno di uno stress test positivo ad alto rischio, ma le linee guida europee non lo raccomandano, ovvero di una coronarografia, che però non dovremmo effettuare in assenza di stress test positivo. E allora il paziente asintomatico entra nel perverso gioco dell'oca nel quale, anche in vista del traguardo, torna sempre alla casella iniziale, dove c'è scritto: il vero problema è la diagnosi!

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Cohn PF.* Silent myocardial ischemia: dimensions of the problem in patients with and without angina. *Am J Med* 1986; 80:3-8
- 2) Fonte: www.theheart.org
- 3) *Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Larsen CJ, et al.* General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e7191
- 4) Fonte: www.choosingwisely.org
- 5) *Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehq296
- 6) *Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.* 2010 ESC guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehq277
- 7) *Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701
- 8) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16

- 9) *Gosselin G, Teo KK, Tanguay JF et al. on behalf of the COURAGE Trial Investigators. Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Silent Myocardial Ischemia (Post Hoc Analysis of the COURAGE Trial). Am J Cardiol 2012; 109:954-959.*
- 10) *Stergiopoulos K, Brown DL. Initial Coronary Stent Implantation With Medical Therapy vs Medical Therapy Alone for Stable Coronary Artery Disease. Arch Intern Med 2012; 172(4):312-319*
- 11) *Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003; 107:2900-07*
- 12) *Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008; 117:1283-91*
- 13) *Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. Circulation 1994; 89:2015-25*
- 14) Fonte: <http://www.clarify-registry.com>
- 15) *Steg GP. ESC Congress, Amsterdam 2013*