

Volume 17 – Numero 6
Giugno 2016
www.giornaledicardiologia.it

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

- **Documento di consenso ANMCO/AIIC/SIT:**
Definizione, precisione e appropriatezza del segnale elettrocardiografico di elettrocardiografi, sistemi per ergometria, sistemi Holter ECG, telemetrie e monitor posto-letto
- **Documento di consenso ANMCO/SIMEU:**
Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico
- **Position paper ANMCO:**
Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine
- **Position paper ANMCO:**
Gestione clinica dell'ipercolesterolemia dopo sindrome coronarica acuta
- **Documento di consenso ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH:**
Approccio clinico al pretrattamento farmacologico in pazienti candidati a procedure di rivascularizzazione miocardica
- **Documento di consenso ANMCO/SIC/SIT:**
Il futuro della telemedicina nello scompenso cardiaco
- **Documento di Consenso ANMCO/SIT:**
La telemedicina e la rete dell'emergenza-urgenza

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia
Società Italiana di Chirurgia Cardiaca

Indexed in
MEDLINE/PubMed
Scopus

Editor
Maria Frigerio

Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis"
A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano
e-mail: maria.frigerio@ospedaleniguarda.it

Deputy Editor
Giuseppe Musumeci

Associate Editors
Aritmologia
Maurizio Lunati
Cardiochirurgia
Piersilvio Gerometta

Consulting Editor
Livio Dei Cas

Comitato Editoriale
Enrico Ammirati
Aldo Cannata
Benedetta De Chiara
Renata De Maria
Luna Gargani
Stefano Ghio
Simona Sarzi Braga
Francesco Tona

Past Editor
Attilio Maseri
Pantaleo Giannuzzi
Giuseppe Ambrosio
Leonardo Bolognese

Ufficio Editoriale
Paola Lucioli
Il Pensiero Scientifico Editore
via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma
e-mail: p.lucioli@pensiero.it

Comitato Scientifico

Enrico Agabiti Rosei
(Brescia)
Ottavio Alfieri
(Milano)
Gianfranco Alunni
(Perugia)
Antonio F. Amico
(Copertino)
Felicità Andreotti
(Roma)
Piero Anversa
(Boston, USA)
Eloisa Arbustini
(Pavia)
Fabio Barili
(Cuneo)
Luigi M. Biasucci
(Roma)
Alessandro Boccanelli
(Roma)
Roberto Bolli
(Louisville, USA)
Claudio Borghi
(Bologna)
Paolo G. Camici
(Milano)
Maurizio C. Capogrossi
(Roma)
Roberto Caporale
(Cosenza)
Mario Carminati
(San Donato Milanese)
Giancarlo Casolo
(Lido di Camaiore)
Alberico L. Catapano
(Milano)
Claudio Cavallini
(Perugia)
Giampaolo Cerisano
(Firenze)
Francesco Chiarella
(Genova)
Furio Colivicchi
(Roma)
Antonio Colombo
(Milano)
Chiara Comoglio
(Torino)
Filippo Crea
(Roma)
Raffaello De Caterina
(Chieti)
Leonardo De Luca
(Roma)
Stefano De Servi
(Pavia)
Giovanni de Simone
(Napoli)

Roberto Di Bartolomeo
(Bologna)
Andrea Di Lenarda
(Trieste)
Carlo Di Mario
(Londra, UK)
Michele Di Mauro
(L'Aquila)
Giuseppe Di Pasquale
(Bologna)
Germano Di Sciascio
(Roma)
Giuseppe Di Tano
(Cremona)
Giovanni Falsini
(Arezzo)
Francesco Fattiroli
(Firenze)
Francesco Fedele
(Roma)
Roberto Ferrari
(Ferrara)
Aureliano Fraticelli
(Arezzo)
Fiorenzo Gaita
(Asti)
Lorenzo Galletti
(Bergamo)
Marcello Galvani
(Forlì)
Antonello Gavazzi
(Bergamo)
Giovanna Geraci
(Palermo)
Paolo Golino
(Caserta)
Cesare Greco
(Roma)
Ernesto Greco
(Roma)
Giulio Guagliumi
(Bergamo)
Michele M. Gulizia
(Catania)
Licia Iacoviello
(Campobasso)
Sabino Iliceto
(Padova)
Ciro Indolfi
(Catanzaro)
Giovanni La Canna
(Milano)
Maria Teresa La Rovere
(Montescano)
Roberto Latini
(Milano)

Federico Lombardi
(Milano)
Roberto Lorusso
(Brescia)
Gianni Losano
(Torino)
Aldo Pietro Maggioni
(Firenze)
Giuseppe Mancia
(Monza)
Pier Mannuccio Mannucci
(Milano)
Roberto Marchioli
(S. Maria Imbaro)
Bruno Marino
(Roma)
Paolo Marino
(Novara)
Luigi Martinelli
(Milano)
José Milei
(Buenos Aires, Argentina)
Alessandro Mugelli
(Firenze)
Gian Francesco Mureddu
(Roma)
Bruno Murzi
(Massa)
Francesco Musumeci
(Roma)
Federico Nardi
(Verbania)
Gian Luigi Nicolosi
(Pordenone)
Salvatore Novo
(Palermo)
Iacopo Olivetto
(Firenze)
Davide Pacini
(Bologna)
Domenico Paparella
(Bari)
Carlo Pappone
(Cotignola)
Guido Parodi
(Firenze)
Oberdan Parodi
(Milano)
Alessandro Parolari
(Milano)
Nunzia R. Petix
(Empoli)
Eugenio Picano
(Pisa)
Andrea Picchi
(Grosseto)
Massimo F. Piepoli
(Piacenza)

Maurizio Pieroni
(Arezzo)
Maria Vittoria Pitzalis
(Greenville, USA)
Italo Porto
(Roma)
Silvia G. Priori
(Pavia)
Paolo Raggi
(New Orleans, USA)
Claudio Rapezzi
(Bologna)
Antonio Raviele
(Mestre)
Carmine Riccio
(Caserta)
Francesco Romeo
(Roma)
Francesco Saia
(Bologna)
Alessandro Salustri
(Abu Dhabi, Emirati Arabi)
Massimo Santini
(Roma)
Stefano Savonitto
(Lecco)
Peter J. Schwartz
(Pavia)
Gianfranco Sinagra
(Trieste)
Paolo Spirito
(Genova)
Pier Luigi Stefanò
(Firenze)
Giuseppe Steffenino
(Cuneo)
Luigi Tavazzi
(Cotignola)
Pier Luigi Temporelli
(Veruno)
Gaetano Thiene
(Padova)
Lucia Torracca
(Ancona)
Bruno Trimarco
(Napoli)
Isabella Tritto
(Perugia)
Corrado Vassanelli
(Verona)
Paolo Verdecchia
(Assisi)
Massimo Volpe
(Roma)
Guerrino Zuin
(Mestre)



Federazione Italiana di Cardiologia
c/o Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico
Ospedale San Donato - Azienda Ospedaliera Arezzo
via Pietro Nenni, 20 - 52100 Arezzo
tel. 06.86282332, fax 06.86282250
e-mail: segreteria@federcardio.it



Società Italiana di Chirurgia Cardiaca
viale Cortina d'Ampezzo, 170 - 00135 Roma
tel. 06.85305059, fax 06.99701344
e-mail: conor@conor.it

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia
Società Italiana di Chirurgia Cardiaca

Notizie amministrative

Abbonamento

L'abbonamento decorre dal gennaio al dicembre.

Le richieste ed i versamenti devono essere effettuati a:

Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Abbonamenti
via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma

tel. 06.86282324

fax 06.86282250

e-mail: abbonamenti@pensiero.it

Per l'Italia

– Privati

€ 140,00

– Istituti, Enti, Biblioteche,

Ospedali, ASL

€ 250,00

Per l'Estero

€ 300,00

La quota di abbonamento può essere pagata a mezzo assegno circolare, assegno di conto corrente, vaglia postale, o versamento sul c/c postale n. 902015.

Per addebito su carta di credito si prega inviare richiesta con firma autorizzata, numero della carta (16 cifre) e data di scadenza della stessa.

Tramite bonifico bancario
IT 28 U 02008 05058 000500033273
Unicredit.

Gli Enti, Istituti, Biblioteche, Ospedali, ASL che desiderino la fattura dovranno farne richiesta al momento dell'ordine di abbonamento.

Questo sarà attivato dopo il saldo della fattura. L'IVA è compresa nel prezzo di abbonamento (art. 74/C DPR 633/72).

Garanzia di riservatezza per gli abbonati

L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o cancellazione scrivendo a:

Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma

Le informazioni custodite nell'archivio elettronico de: Il Pensiero Scientifico Editore verranno utilizzate al solo scopo di inviare agli abbonati vantaggiose proposte commerciali (D.Lgs. 196/2003 tutela dati personali).

Inserzioni pubblicitarie, supplementi ed estratti

Le richieste vanno indirizzate a:

Il Pensiero Scientifico Editore

Livia Costa

tel. 06.86282342

e-mail: l.costa@pensiero.it

Maria Nardoiani

tel. 06.86282337

e-mail: m.nardoiani@pensiero.it

Copyright

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore.

Tutti i diritti riservati.

Il materiale pubblicato non può essere riprodotto in alcuna forma, né in parte né per intero, senza previa autorizzazione da parte dell'Editore.

L'Editore non risponde delle opinioni, dei dati e del contenuto in generale degli articoli pubblicati, i quali esprimono unicamente il parere degli autori.

Copie. Si autorizzano singole copie di singoli articoli per uso personale, non commerciale senza previa autorizzazione da parte dell'Editore. Per qualsiasi altro uso, siano esse copie multiple o sistematiche o copie per fini pubblicitari, promozionali o di vendita è richiesta l'autorizzazione da parte dell'Editore e il pagamento della relativa royalty per la riproduzione del materiale.

Direttore Responsabile:
Luca De Fiore

Autorizzazione del Tribunale
di Roma n. 627/99
del 24 dicembre 1999

Impaginazione:
Doppiosegno snc, Roma
via Lago di Lesina, 57
00199 Roma

Finito di stampare nel mese
di maggio 2016 da Ti Printing
via delle Case Rosse, 23
00131 Roma

- 393** Michele Massimo Gulizia, Giancarlo Casolo, Guerrino Zuin, Loredana Morichelli, Giovanni Calcagnini, Vincenzo Ventimiglia, Federica Censi, Pasquale Caldarola, Giancarmine Russo, Lorenzo Leogrande, Gian Franco Gensini
Documento di consenso ANMCO/AIIC/SIT:
Definizione, precisione e appropriatezza del segnale elettrocardiografico di elettrocardiografi, sistemi per ergometria, sistemi Holter ECG, telemetrie e monitor posto-letto
ANMCO/AIIC/SIT Consensus document: Definition, precision and appropriateness of the electrocardiographic signal of electrocardiographic recorders, ergometry systems, Holter systems, telemetry and bedside monitors
- 416** Guerrino Zuin, Vito Maurizio Parato, Paolo Groff, Michele Massimo Gulizia, Andrea Di Lenarda, Matteo Cassin, Gian Alfonso Cibinel, Maurizio Del Pinto, Giuseppe Di Tano, Federico Nardi, Roberta Rossini, Maria Pia Ruggieri, Enrico Ruggiero, Fortunato Scotto Di Uccio, Serafina Valente
Documento di consenso ANMCO/SIMEU:
Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico
ANMCO/SIMEU Consensus document: In-hospital management of patients presenting with chest pain
- 447** Michele Massimo Gulizia, Furio Colivicchi, Marcello Arca, Maurizio Giuseppe Abrignani, Gian Piero Perna, Gian Francesco Mureddu, Federico Nardi, Carmine Riccio
Position paper ANMCO:
Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine
ANMCO Position paper: Diagnostic and therapeutic pathways in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance
- 456** Furio Colivicchi, Michele Massimo Gulizia, Marcello Arca, Maurizio Giuseppe Abrignani, Gian Piero Perna, Gian Francesco Mureddu, Federico Nardi, Carmine Riccio
Position paper ANMCO:
Gestione clinica dell'ipercolesterolemia dopo sindrome coronarica acuta
ANMCO Position paper: Clinical management of hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome
- 462** Roberto Caporale, Giovanna Geraci, Michele Massimo Gulizia, Mauro Borzi, Furio Colivicchi, Alberto Menozzi, Giuseppe Musumeci, Marino Scherillo, Antonietta Ledda, Giuseppe Tarantini, Piersilvio Gerometta, Giancarlo Casolo, Dario Formigli, Francesco Romeo, Roberto Di Bartolomeo
Documento di consenso ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH:
Approccio clinico al pretrattamento farmacologico in pazienti candidati a procedure di rivascularizzazione miocardica
ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH Consensus document: Clinical approach to pharmacological pretreatment for patients undergoing myocardial revascularization
- 491** Andrea Di Lenarda, Giancarlo Casolo, Michele Massimo Gulizia, Nadia Aspromonte, Simonetta Scalvini, Andrea Mortara, Gianfranco Alunni, Renato Pietro Ricci, Roberto Mantovan, Giancarmine Russo, Gian Franco Gensini, Francesco Romeo
Documento di consenso ANMCO/SIC/SIT:
Il futuro della telemedicina nello scompenso cardiaco
ANMCO/SIC/SIT Consensus document: The future of telemedicine in heart failure
- 508** Pasquale Caldarola, Michele Massimo Gulizia, Domenico Gabrielli, Marco Sicuro, Luisa De Gennaro, Massimo Giammaria, Niccolò Brenno Grieco, Daniele Grosseto, Roberto Mantovan, Marco Mazzanti, Alberto Menotti, Natale Daniele Brunetti, Silva Severi, Giancarmine Russo, Gian Franco Gensini
Documento di Consenso ANMCO/SIT:
La telemedicina e la rete dell'emergenza-urgenza
ANMCO/SIT Consensus document: Telemedicine and the emergency/urgency care network

Documento di consenso ANMCO/AIIC/SIT: Definizione, precisione e appropriatezza del segnale elettrocardiografico di elettrocardiografi, sistemi per ergometria, sistemi Holter ECG, telemetrie e monitor posto-letto

Michele Massimo Gulizia¹ (Coordinatore), Giancarlo Casolo² (Coordinatore),
Guerrino Zuin³ (Coordinatore), Loredana Morichelli⁴, Giovanni Calcagnini⁵, Vincenzo Ventimiglia⁶,
Federica Censi⁵, Pasquale Caldarola⁷, Giancarmine Russo⁸, Lorenzo Leogrande⁹, Gian Franco Gensini¹⁰

¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

²S.C. Cardiologia, Nuovo Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

³U.O. Cardiologia, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE)

⁴U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

⁵Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁶Membro Associazione Italiana Ingegneri Clinici (AIIC), Crespiatica (LO)

⁷Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

⁸Segretario Generale Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica (SIT), Roma

⁹Presidente Associazione Italiana Ingegneri Clinici (AIIC), Roma

¹⁰Presidente Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica (SIT), Firenze

Revisori del Documento

Roberto Cemin, Domenico Gabrielli, Marco Sicuro

*Consensus Document Approval Faculty
in Appendice*

The ECG signal can be derived from different sources. These include systems for surface ECG, Holter monitoring, ergometric stress tests and systems for telemetry and bedside monitoring of vital parameters, useful to rhythm and ST-segment analysis and ECG screening of cardiac electrical sudden death predictors. A precise ECG diagnosis is based upon a correct recording, elaboration and presentation of the signal. Several sources of artifacts and potential external causes may influence the quality of the original ECG waveforms. Other factors that may affect the quality of the information presented depends upon the technical solutions employed to improve the signal. The choice of the instrumentations and solutions used to offer a high quality ECG signal are therefore of paramount importance. Some requirements are reported in detail in scientific statements and recommendations. The aim of this consensus document is to offer a scientific reference for the choice of systems able to offer a high quality ECG signal acquisition, processing and presentation suitable for clinical use.

Key words. ECG monitoring; ECG signals; Electrocardiogram; Ergometry; Holter ECG; Telemetry.

G Ital Cardiol 2016;17(6):393-415

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Massimo Gulizia U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi",
Via Palermo 636, 95122 Catania
e-mail: michele.gulizia@alice.it

1. Introduzione e finalità del documento	394
2. Le origini del segnale elettrico cardiaco	394
2.1 Polarizzazione delle cellule miocardiche	394
2.2 Depolarizzazione delle cellule miocardiche e potenziale d'azione	395
2.3 Formazione e trasmissione del segnale	395
2.4 La propagazione della depolarizzazione in una fibra cardiaca	395
2.5 La teoria del dipolo cardiaco	396
2.6 La propagazione delle correnti attraverso il torace e gli arti	397
2.7 L'intensità della sorgente	397
3. L'acquisizione del segnale ECG: processi e filtraggio	398
4. I fattori che influenzano la qualità del segnale	399
5. Fattori critici nell'analisi della morfologia e del ritmo	400
6. Le principali soluzioni tecnologiche: interpretazioni e refertazioni automatiche. Precisione dell'analisi del segnale ECG	402
6.1 La registrazione automatica dell'ECG	402
6.2 La refertazione automatica dell'ECG	402
7. Raccomandazioni fondamentali per l'acquisizione di strumenti diagnostici	403
7.1 Elettrocardiografi	403
7.2 Sistema per ECG dinamico 24-48h secondo Holter	403
7.3 Ergometrie	403
7.4 Telemetrie e monitoraggio	403
8. Artefatti e loro controllo	403
8.1 Come eseguire correttamente un ECG	403
8.1.1 Interferenza da corrente alternata	403
8.1.2 Tremore muscolare	404
8.1.3 Instabilità della linea isoelettrica	404
9. Monitor posto-letto	404
10. Test ergometrico	404
11. ECG dinamico secondo Holter	404
12. Standard internazionali, linee guida e normativa vigente	405
12.1 Standard internazionali	405
12.2 Linee guida	407
12.3 Normativa vigente	409
13. La trasmissione del segnale ECG dal territorio/118/ strutture sanitarie extraospedaliere	412
14. Trasmissione e refertazione del segnale e dei tracciati ECG al di fuori dell'ospedale	412
15. Miscellanea	413
16. Conclusioni	413
17. Riassunto	414
18. Appendice	414
19. Bibliografia	414

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AAMI	Association for the Advancement of Medical Instrumentation
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AiIC	Associazione Italiana Ingegneri Clinici
ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
ANSI	American National Standards Institute
ECG	elettrocardiogramma/elettrocardiografico
ESC	Società Europea di Cardiologia
FDA	Food and Drug Administration
HRS	Heart Rhythm Society
IEC	International Electrical Committee
SIT	Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica

1. INTRODUZIONE E FINALITÀ DEL DOCUMENTO

L'ECG di superficie rappresenta la principale e più comune metodica d'indagine cardiologica; le forme d'onda che ne derivano rappresentano l'attivazione elettrica specifica delle varie camere cardiache. L'ECG a riposo fotografa l'attività cardiaca nel momento in cui viene effettuato, mentre il monitoraggio ECG è una registrazione continua dell'attività elettrica del cuore.

Presupposto indispensabile per una corretta analisi del segnale ECG è avere a disposizione una buona traccia ECG. Il segnale ECG viene oggi derivato da una moltitudine di strumenti che comprendono elettrocardiografi, sistemi di registrazione Holter, monitor posto-letto, telemetrie e sistemi

di ergometria. Accanto a questi sistemi per così dire convenzionali si offrono per impieghi clinici numerosi strumenti che derivano segnali per la raccolta, trasmissione ed archiviazione del segnale ECG. La qualità del segnale elettrico costituisce un importante requisito che viene in genere riconosciuto a qualsivoglia strumento in grado di offrire un tracciato nel quale vengono riconosciuti ritmo e morfologia dell'attività elettrica del cuore. Nella realtà, esistono importanti fattori che sottintendono una qualità necessaria per usi diagnostici. Un elemento importante nella qualità del segnale elettrico cardiaco ai fini diagnostici è l'utilizzo di accorgimenti tecnici che garantiscano la corretta registrazione di quei fenomeni elettrici che sono di fondamentale importanza per l'analisi dell'interpretazione del segnale. Componenti privi di caratteristiche sufficienti al rispetto dei requisiti raccomandati, se da un lato possono determinare risparmi e quindi costi di mercato convenienti, dall'altro comportano la concreta possibilità di alterare il segnale ECG in modo tale da introdurre artefatti, occultare informazioni potenzialmente utili e quindi mascherare i tracciati promuovendo possibili comportamenti errati o persino pericolosi. Accanto a ciò è di ovvia importanza prendere confidenza con gli aspetti fondamentali che riguardano la qualità del segnale e gli accorgimenti tecnici che vengono utilizzati nelle varie modalità di funzionamento per poter giudicare e valutare gli strumenti proposti per usi clinici.

Scopo del presente documento è quello di offrire gli elementi utili alla definizione, precisione ed appropriatezza del segnale ECG. Verranno trattati di seguito gli aspetti più rilevanti ai fini della descrizione di raccomandazioni che possano essere di ausilio quale guida ai Clinici che intendono dotarsi di strumenti di registrazione dell'ECG nelle varie modalità.

2. LE ORIGINI DEL SEGNALE ELETTRICO CARDIACO

2.1 Polarizzazione delle cellule miocardiche

I meccanismi alla base della generazione dei segnali elettrici cardiaci possono essere ricondotti ai processi di depolarizzazione, diffusione e ripolarizzazione delle membrane cellulari del miocardio. Le cellule muscolari, come anche le cellule nervose, che costituiscono il tessuto cardiaco sono caratterizzate dall'avere delle membrane cellulari eccitabili. La membrana cellulare rappresenta il mezzo di separazione fra il fluido extracellulare e il fluido intracellulare, che hanno concentrazioni ioniche differenti. La membrana, a sua volta, è caratterizzata da una permeabilità differente ai vari ioni. In conseguenza di questa differente concentrazione esiste una differenza di potenziale elettrico fra l'esterno e l'interno della cellula. I principali ioni coinvolti nel meccanismo di generazione del potenziale sono il sodio (Na^+), il potassio (K^+) and il cloro (Cl^-). Le differenti concentrazioni di ioni sono in parte dovute alla differente permeabilità della membrana ai diversi ioni, in parte dovuti a meccanismi attivi (le pompe ioniche) che, attraverso l'energia derivante dal metabolismo cellulare, attivamente pompano ioni attraverso la membrana. In particolare, in condizioni di riposo, il sodio viene espulso dalla cellula, mentre il potassio viene portato all'interno. L'equilibrio fra permeabilità di membrana e attività delle pompe ioniche determina un ambiente intracellulare ricco in potassio e povero di sodio, rispetto ad un ambiente extracellulare ad alta concentrazione di sodio e povero di potassio. In queste condizioni si viene a creare una differenza di potenziale elettrico a cavallo della membrana cellulare (polarizzazione), con l'interno della cellu-

la ad un potenziale di circa 90 mV inferiore rispetto all'esterno (Figura 1). Nella maggior parte delle cellule, questo potenziale rimane costante fino a quando la cellula non viene stimolata da una cellula nervosa o muscolare adiacente, o in caso di cellule sensoriali da uno stimolo termico, meccanico, o chimico. In alcune cellule cardiache, il potenziale di membrana tende a diminuire spontaneamente nel tempo, e come si vedrà in seguito, ciò consente una ritmicità spontanea che è alla base della generazione del ritmo cardiaco.

2.2 Depolarizzazione delle cellule miocardiche e potenziale d'azione

Quando una cellula viene stimolata, la permeabilità della membrana al passaggio degli ioni si modifica. La prima fase è caratterizzata da un'elevata permeabilità al sodio, che determina un significativo ingresso di ioni sodio all'interno della cellula, con un aumento del potenziale all'interno della cellula fino ad un valore di circa +20 mV (depolarizzazione), valore per il quale si raggiunge un nuovo equilibrio fra le correnti di sodio e potassio. A questo punto la permeabilità della membrana al sodio ritorna alla normalità mentre la permeabilità al potassio aumenta in modo significativo (circa 30 volte), consentendo al potassio di uscire dalla cellula e riportare il potenziale di membrana al valore di partenza (ripolarizzazione). Infine le pompe sodio/potassio ristabiliscono le concentrazioni ioniche iniziali, raggiunte le quali la cellula è nuovamente in grado di rispondere ad un nuovo stimolo (Figura 2). L'andamento nel tempo del potenziale di membrana durante le fasi di depolarizzazione e ripolarizzazione è indicato con il termine di potenziale d'azione. È interessante osservare come la forma e l'ampiezza del potenziale d'azione per una data cellula non dipende dall'intensità dello stimolo, purché lo stimolo sia sufficiente per innescare il potenziale d'azione (risposta tutto o niente). Alcune cellule cardiache sono in grado di depolarizzarsi spontaneamente, anche in assenza cioè di stimoli esterni o di stimoli da cellule adiacenti. Questa particolare tipologia di cellule è presente nel nodo seno-atriale, nel nodo atrioventricolare e nel tessuto di conduzione, con tempi di depolarizzazione progressivamente più grandi. In queste cellule, il potenziale di membrana tende lentamente ad aumentare fino a quando non si raggiunge una certa soglia oltre la quale si innesca la depolarizzazione. In un tessuto la depolarizzazione di una cellula si propaga alle cellule adiacenti fino a quando l'intero tessuto non si depolarizza. Nel tessuto miocardico la depolarizzazione elettrica innesca la contrazione meccanica. L'attività delle membrane cellulari genera delle correnti di ioni attraverso la membrana stessa che a loro volta causano cambiamenti nella distribuzione di ioni nello spazio all'esterno della membrana. Queste correnti ioniche che scorrono all'interno del torace determinano cambiamenti di potenziale che si propagano fino alla superficie del torace, dove possono essere rilevate attraverso elettrodi di superficie.

2.3 Formazione e trasmissione del segnale

Come è stato illustrato nel capitolo precedente, il segnale elettrico cardiaco trae origine dai fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione delle singole cellule miocardiche. Tuttavia per comprendere come dal comportamento delle singole cellule si arrivi al segnale ECG misurabile sulla superficie del torace o sulle estremità degli arti è necessario considerare tre aspetti fondamentali: le modalità di propagazione della de-

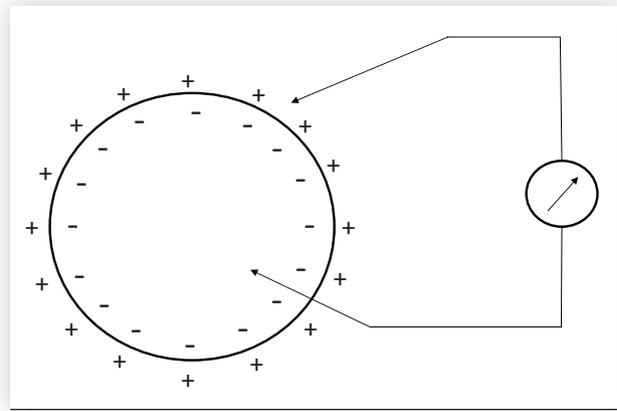


Figura 1. Il disegno illustra schematicamente la differenza di potenziale che si realizza tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare miocardica.

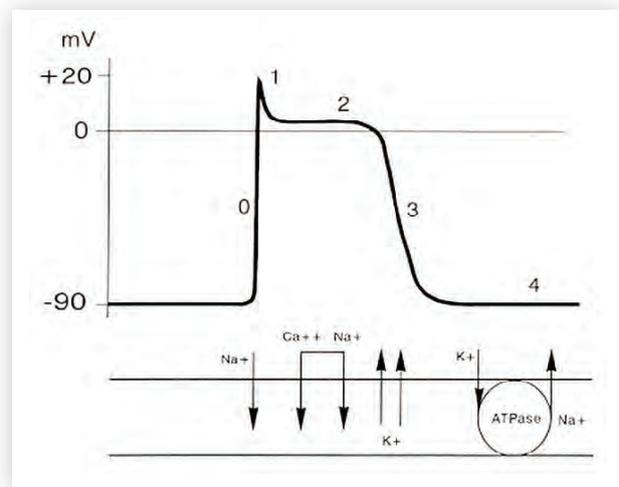


Figura 2. Rappresentazione schematica del potenziale d'azione e dei meccanismi che ne sottendono la manifestazione.

polarizzazione in una fibra muscolare, la distribuzione complessiva delle correnti elettriche durante la propagazione, e la propagazione delle correnti attraverso il torace e gli arti fino agli elettrodi.

2.4 La propagazione della depolarizzazione in una fibra cardiaca

Ogni fibra miocardica è formata da più cellule singole separate dalle altre da un disco intercalare. La resistenza al passaggio di una corrente elettrica offerta dai dischi intercalari è molto bassa (stimabile nell'ordine di 1/400 rispetto a quella della membrana esterna delle fibre miocardiche); i dischi intercalari rappresentano, dunque, una regione ad alta conduttività elettrica che permette la propagazione di una densità di corrente creata da una cellula attiva in una zona ad essa vicina, rendendo possibile la propagazione del potenziale d'azione. Il miocardio può essere definito come un sincizio funzionale formato da numerose miocellule fra loro interconnesse e in grado di trasmettere il potenziale d'azione con estrema facilità. A livello macroscopico, inoltre, la continuità elettrica è interrotta fra atri e ventricoli. Atri e ventricoli sono separati da

tessuto fibroso. In situazioni di normalità i potenziali d'azione passano dal sincizio atriale a quello ventricolare mediante un sistema specializzato di conduzione definito fascio atrioventricolare.

Per comprendere le caratteristiche del segnale ECG è necessario partire dall'esame del comportamento di una singola fibra miocardica nella quale si propaga un potenziale d'azione. Questa situazione è rappresentata in Figura 2 in cui sono schematicamente rappresentate le singole cellule di una fibra miocardica, nelle tre fasi caratteristiche di un potenziale d'azione: riposo, depolarizzazione e ripolarizzazione. Se consideriamo una porzione di una fibra le cui cellule ad un estremo siano in condizioni di riposo (polarizzate) e le cellule opposte sono nella fase di depolarizzazione, quello che osserveremo nel volume extracellulare è una concentrazione di ioni positivi nella zona della cellula a riposo e una concentrazione di ioni negativi nella zona delle cellule depolarizzate (Figura 3). Un misuratore di differenza di potenziale collegato attraverso due elettrodi alle estremità della fibra come mostrato in Figura 2 mostrerebbe una deflessione positiva durante la fase di propagazione del potenziale d'azione, mentre nessuna attività elettrica sarà rilevabile prima e dopo. Durante il ciclo cardiaco, quindi, sulle superfici del miocardio si ha una distribuzione istantanea di potenziale che è determinata dalla propagazione attraverso il miocardio di un'onda il cui primo fronte è costituito dalla depolarizzazione delle cellule cardiache interessate, mentre il secondo dalla ripolarizzazione delle stesse. La descrizione del comportamento di una singola fibra miocardica durante la propagazione di un potenziale d'azione ci fornisce una prima chiave per interpretare il segnale ECG di superficie: esso descrive le differenze di potenziale indotte sulla superficie del corpo dalle correnti elettriche che si determinano a seguito della formazione e progressione di un doppio strato di cariche elettriche. È importante inoltre mettere in evidenza come la rilevazione del potenziale sarà massima nel caso in cui il fronte di propagazione si muova in una direzione parallela alla linea che congiunge i due elettrodi di registrazione (tale linea di congiunzione prende il nome di derivazione). In Figura 4 è descritta la situazione relativa ad una singola fibra muscolare nella quale si sta propagando un potenziale d'azione. La derivazione parallela alla direzione di propagazione consentirà di rilevare la massima differenza di potenziale, mentre la derivazione disposta perpendicolarmente alla direzione di propagazione non rileverà differenze di potenziale significative; più in generale, quindi, coppie di elettrodi (derivazioni) poste in direzioni differenti, forniranno differenze di potenziale diverse a causa del diverso orientamento rispetto alla direzione di propagazione del potenziale d'azione e della differente distanza da esso (Figura 4). Un ulteriore elemento da tenere in considerazione per comprendere la formazione del segnale ECG è rappresentato dal fatto che la distribuzione di cariche durante la propagazione del potenziale di azione è di tipo dipolare, con due gruppi di cariche di segno opposto che si fronteggiano. Pertanto la propagazione di un potenziale d'azione lungo una fibra miocardica può essere descritta attraverso una origine, una intensità e una direzione (grandezza vettoriale) e può essere rilevata attraverso una o più derivazioni. Questi elementi sono alla base della teoria principale utilizzata per comprendere il significato delle onde ECG rilevabili sulla superficie del corpo: la teoria del dipolo elettrico cardiaco.

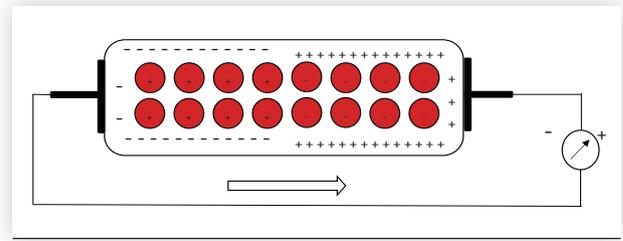


Figura 3. Sequenza di eventi registrati all'esterno del sincizio funzionale miocardico durante il ciclo cardiaco e relativa differenza di potenziale derivabile da un misuratore di differenza di potenziale.

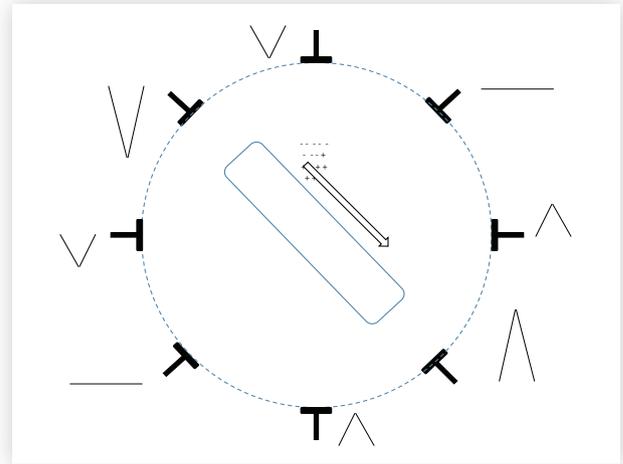


Figura 4. Registrazione della differenza di potenziale derivabile da più punti di osservazione di una singola fibra muscolare nella quale si sta propagando un potenziale d'azione.

2.5 La teoria del dipolo cardiaco

Il fenomeno della propagazione del potenziale d'azione lungo una fibra cardiaca determina all'esterno della fibra una distribuzione dipolare di cariche che in ogni istante di tempo ha un'origine, una direzione di propagazione e una intensità. Da un punto di vista fisico questa distribuzione di cariche può essere descritta attraverso una grandezza vettoriale che prende il nome di momento di dipolo elettrico. Durante il ciclo cardiaco saranno presenti ad ogni istanti molteplici momenti di dipolo, ognuno con il proprio punto di origine, direzione e verso. In ogni istante l'attività elettrica risultante sarà la somma delle attività elettriche delle fibre cardiache attraversate da un fronte di depolarizzazione.

Un tentativo per interpretare il significato delle differenze di potenziale misurate attraverso le derivazioni ECG di superficie fu suggerito da Einthoven il quale ipotizzò che l'attività elettrica complessiva del cuore, risultante alla somma delle correnti extracellulari durante le fasi di depolarizzazione e ripolarizzazione delle fibre miocardiche, possa essere rappresentata da un unico dipolo elettrico posto al centro del cuore e che le articolazioni al tronco delle estremità utilizzate per costruire le derivazioni degli arti (braccio destro, braccio sinistro e gamba sinistra) formano gli apici di un triangolo equilatero nel cui centro si trova il dipolo cardiaco (Figura 5). Sebbene l'ipotesi di Einthoven fosse basata su delle significative semplificazioni (non prendeva ad esempio in considerazione le disomogeneità elettriche del torace e degli arti ed il fatto che il torace non abbia la forma di un triangolo equilatero), studi sperimentali condotti su cuori battenti in soluzioni

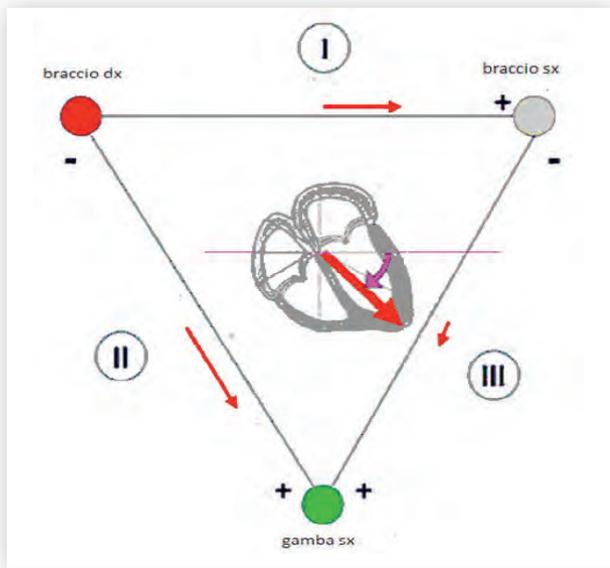


Figura 5. Il triangolo di Einthoven.

saline hanno dimostrato come l'errore che si commette accettando l'ipotesi di Einthoven sia relativamente modesto e consenta quindi di avere un'adeguata base di lavoro per comprendere il significato delle derivazioni ECG. Queste conferme sperimentali trovano anche conferme dal punto di vista teorico: è infatti possibile dimostrare come una qualsiasi distribuzione di cariche elettriche, se osservate da una certa distanza, possa essere approssimata attraverso un dipolo elettrico. In effetti il prelievo del segnale ECG avviene sulla superficie del torace e quindi ad una certa distanza dal cuore stesso. Studi successivi hanno ipotizzato di approssimare la distribuzione di cariche derivante dall'attività del cuore attraverso un dipolo in movimento (e non più al centro del cuore) oppure attraverso una molteplicità di dipoli. Questi studi, pur contribuendo ad una migliore descrizione fisica del fenomeno, non portano significativi miglioramenti nella comprensione delle morfologie ECG e del loro significato clinico.

2.6 La propagazione delle correnti attraverso il torace e gli arti

Il torace si comporta come un volume conduttore al cui interno si trova una sorgente di campo elettrico. Diversamente da quanto succede in un conduttore lineare (ad esempio una porzione di un filo di rame), nel quale un impulso elettrico applicato ad un'estremità si propaga senza apprezzabili modificazioni lungo il conduttore stesso, in un volume conduttore al cui interno sia presente una distribuzione di cariche elettriche, zone diverse possono avere potenziali elettrici considerevolmente differenti. Questa diversità di comportamento spiega ad esempio le differenze fra segnali elettrici rilevati dagli elettrodi in varie posizioni posti sul torace (volume conduttore) e la sostanziale invarianza del segnale misurato in diverse porzioni di un arto (es. polso, avambraccio, gomito, spalla).

In generale i valori di potenziale misurabili sul torace saranno funzione dei seguenti fattori:

- la geometria del volume conduttore,
- la conduttività del volume conduttore,
- la distanza dalla sorgente del campo elettrico,
- l'orientamento della sorgente.

2.7 L'intensità della sorgente

Una prima semplificazione necessaria per comprendere la propagazione del segnale elettrico dal cuore alla superficie del tronco è quella di assumere che la propagazione avvenga attraverso un mezzo elettricamente omogeneo o, in altre parole, assumere che i diversi tessuti contenuti all'interno del tronco abbiano le medesime caratteristiche elettriche (conduttività e permittività dielettrica). Sebbene questa approssimazione possa sembrare grossolana (ad esempio per la presenza dell'aria nelle cavità polmonari), risultati sperimentali condotti su modelli di cuore *in vitro* dimostrano che l'errore che si commette assumendo un volume conduttore omogeneo è relativamente basso. Utilizzando poi l'ipotesi introdotta da Einthoven (attività elettrica del cuore assimilabile ad un dipolo elettrico situato al centro del cuore, che ad ogni istante di tempo modifica la propria direzione ed intensità) si può comprendere come una coppia di elettrodi posta sul torace andrà a misurare differenze di potenziale che rappresentano la proiezione del vettore momento di dipolo lungo la direzione che congiunge i due elettrodi (derivazione).

Einthoven definì un primo sistema di derivazioni come le differenze di potenziale rilevabili combinando in coppia gli elettrodi posti sul braccio destro, sul braccio sinistro e sulla gamba sinistra (derivazioni bipolari di Einthoven). La derivazione D1 si ottiene collegando il polo positivo del rilevatore di potenziale al braccio sinistro e il polo negativo al braccio destro; la derivazione DII si ottiene collegando il polo positivo alla gamba sinistra e il polo negativo al braccio destro; la derivazione D3 si ottiene collegando il polo positivo alla gamba sinistra e il polo negativo al braccio sinistro. La scelta degli arti come punti di prelievo fu dettata da motivazioni di tipo tecnico: Einthoven non disponeva di elettrodi ed amplificatori e il prelievo del segnale elettrico avveniva immergendo le estremità del corpo in una soluzione salina attraverso dei contenitori metallici. Poiché gli arti si comportano come conduttori lineari, questa situazione è sostanzialmente equivalente a quella di prelevare il segnale a livello dell'articolazione delle spalle e dell'inguine. Einthoven poteva quindi ancora ritenere valide le approssimazioni alla base della sua teoria del dipolo elettrico e della configurazione triangolare (Figura 6). Successivamente furono proposte e adottate, in aggiunta alle derivazioni di Einthoven, altre derivazioni (3 derivazioni unipolari aumentate, o di Goldberger e 6 derivazioni precordiali). Le tre derivazioni unipolari degli arti si ottengono collegando il polo positivo ad un arto (aVR: braccio destro, aVL: braccio sinistro, aVF: gamba sinistra), mentre il polo negativo viene collegato ai restanti arti con l'interposizione di una resistenza di 5000 Ohm (terminale di Wilson). Il piano frontale viene così ad essere esplorato da 6 derivazioni sfalsate una dall'altra di 30°.

Le derivazioni unipolari del torace (derivazioni precordiali) si ottengono collegando l'elettrodo esplorante in punti ben definiti del torace:

- V1: IV spazio intercostale sulla margino-sternale destra,
- V2: IV spazio intercostale sulla margino-sternale sinistra,
- V3: punto di mezzo tra V2 e V4,
- V4: V spazio intercostale sulla emiclaveare,
- V5: V spazio intercostale sulla ascellare anteriore,
- V6: V spazio intercostale sulla ascellare media.

Il sistema standard di 12 derivazioni oggi di uso comune rappresenta quindi un articolato metodo per registrare il di-

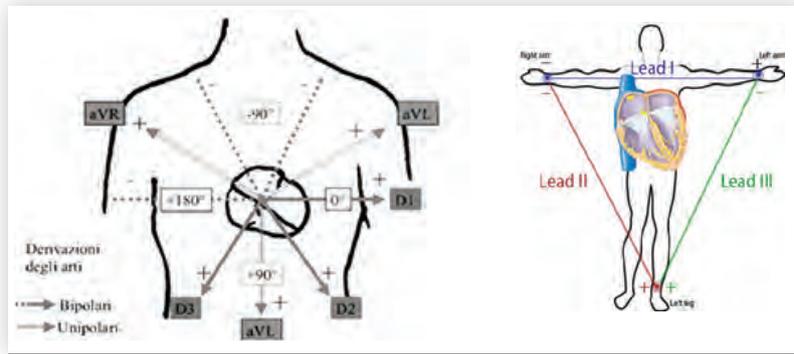


Figura 6. Le derivazioni periferiche.

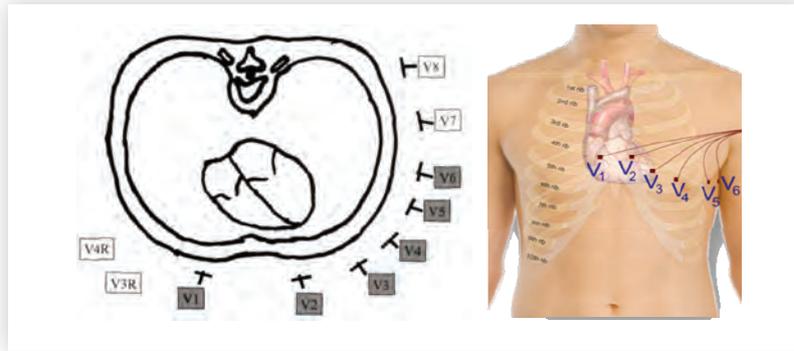


Figura 7. Le derivazioni precordiali.

polo cardiaco lungo diverse direzioni (ed in diversi piani), al fine di avere una descrizione completa dell'attività risultante dalla sovrapposizione di tutte le correnti extracellulari che si generano durante un ciclo cardiaco (Figura 7).

Oltre alle derivazioni ECG convenzionali è possibile far ricorso a derivazioni particolari come le derivazioni bipolari toraciche o le derivazioni esofagee. Le derivazioni bipolari toraciche vengono ottenute posizionando i due poli sul torace; possono così essere ottenute tre derivazioni ortogonali (X,Y,Z) solitamente usate per la vettorcardiografia, l'elettrocardiografia ad elevata risoluzione e per la registrazione dinamica secondo il metodo di Holter. Le derivazioni esofagee ottenute sia con tecnica unipolare che bipolare sono particolarmente utili per identificare l'attività elettrica dell'atrio quando non chiaramente evidente dal tracciato convenzionale; tale aspetto è particolarmente utile nella diagnosi aritmologica in cui l'identificazione dell'attivazione atriale rappresenta l'elemento diagnostico fondamentale.

3. L'ACQUISIZIONE DEL SEGNALE ECG: PROCESSI E FILTRAGGIO

Il segnale ECG a 12 derivazioni standard diagnostiche viene acquisito per standard da elettrodi posizionati agli arti secondo Einthoven (triangolo di Einthoven) con riferimento alla gamba destra e dalle derivazioni monopolari precordiali di Wilson. Pertanto non possono essere definiti diagnostici tracciati ECG e relative derivazioni che non abbiano acquisizione da 10 elettrodi con posizionamento come su indicato e segnali diagno-

stici secondo norme IEC/EN¹ e linee guida per la standardizzazione dell'ECG². Occorre qui ricordare le potenziali importanti ricadute medico-legali quando si violino le raccomandazioni e linee guida internazionali³. Per altre informazioni si possono acquisire anche derivazioni destre e posteriori o in altre modalità con ridotte applicazioni. Per analisi ECG prolungate da stress, Holter, monitoraggio e telemetrie si possono usare derivazioni ECG al torace che si possono avvicinare alle standard con importanti e fondamentali indicazioni, ma possono apportare alcuni artefatti che è bene conoscere per circoscriverne gli effetti e migliorare così i risultati della diagnostica. La Figura 8 mostra due tracciati dello stesso paziente in simultanea ma con diverso posizionamento dell'elettrodo di gamba sinistra, dove solo il posizionamento su spina iliaca esplora l'area cardiaca inferiore. Analogamente occorre prestare attenzione a non ridurre eccessivamente la distanza tra gli elettrodi posti sugli arti superiori. Altri artefatti possono essere apportati dal cattivo posizionamento degli elettrodi precordiali. Il buon posizionamento degli elettrodi precordiali è fondamentale per la diagnosi e il controllo dell'evoluzione temporale della condizione ECG nelle relative patologie: se per ECG successivi si usano posizionamenti diversi, si possono trarre conclusioni non idonee. Appare ovvio che non possono rappresentare un segnale ECG di qualità diagnostica tracciati derivati mediante strisce di elettrodi pre-posizionate che non tengono conto delle diverse dimensioni dei toraci: gli elettrodi precordiali vanno utilizzati nelle posizioni standard. Accanto ad errori nel posizionamento degli elettrodi vi possono essere disturbi di rete alternata ambientali per impianti elettrici non in buone condi-

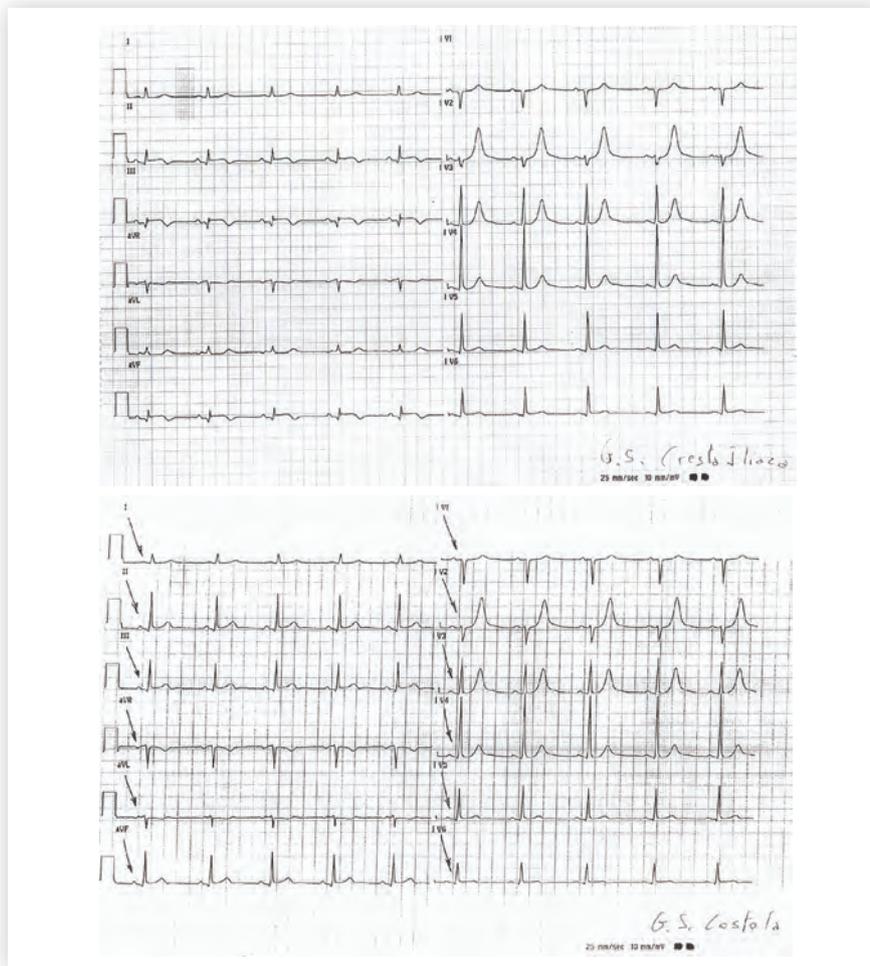


Figura 8. Effetto di un differente filtraggio del segnale ECG. *In alto* è utilizzato un filtro passabanda compreso tra 0.05 e 150 Hz, *in basso* il filtro impiegato è 0.05-150 Hz. Alcune componenti del tratto ST appaiono significativamente modificate.

zioni o indotti da apparecchi a cui è collegato il paziente per esempio contropulsatori, monitor, ecc. È bene tenere conto di queste interferenze per ridurre e togliere le fonti di possibile cattiva raccolta del segnale. Altre componenti che possono indurre artefatti, specie in pazienti in movimento sono le protesi mammarie o addome o seni abbondanti che possono svolgere un'azione meccanica sugli elettrodi. Pertanto nei pazienti in movimento vanno ricercate il più possibile posizionamenti sul piano osseo o che comunque riducano gli artefatti indotti compresi gli artefatti da tremore muscolare, ricercando l'area di minore attivazione muscolare. Normalmente il segnale ECG viene campionato inizialmente a diverse decine di migliaia di Hz per canale così da individuare adeguatamente il pacemaker e poi gli artefatti, i battiti ectopici e sinusali anche se con frequenze più basse mettendo in memoria fino a 1000 Hz per canale per riprodurre frequenze fino a 300 Hz. La miglior risoluzione LSB è opportuna fino a qualche microvolt.

4. I FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUALITÀ DEL SEGNALE

Per la normativa IEC il segnale ECG diagnostico deve essere acquisito con banda passante equivalente a 0.05-150 Hz per

la diagnosi di ischemia, infarto, ecc.^{4,5}. Tante altre sono le patologie rilevabili purché sia rispettata la qualità del segnale elettrico che diversamente porta a grandi errori diagnostici, invalidità e possibili conseguenze medico-legali nonché grandi costi indotti. Troppi ECG sono eseguiti completamente al di fuori delle norme e delle linee guida per la standardizzazione del segnale ed appare ormai indifferibile che tutti gli ECG siano eseguiti sempre secondo le norme e le linee guida^{2,3}. È fondamentale che anche i tracciati di ergometria, Holter, telemetrie e monitor siano sempre conformi ai requisiti di elettrocardiografia diagnostica a 12 derivazioni reali (non ricostruite) con banda passante da almeno 0.05 Hz fino a 150 Hz: tali requisiti non devono essere rispettati solo sui simulatori, ma su tutti i tracciati dei pazienti. Questa banda passante su vari tracciati dei pazienti si deve verificare anche su più tracciati reali nelle procedure di collaudo. Il segnale ECG diagnostico deve essere quindi acquisito da 10 elettrodi, a 12 derivazioni ECG simultanee, 6 periferiche e 6 precordiali monopolari come già richiamato. Per le linee guida American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS)² la banda passante necessaria è di almeno 0.05-250 Hz, utili per il tracciato pediatrico, ma in estensione anche per i potenziali tardivi richiamati nelle linee guida della

Società Europea di Cardiologia (ESC) per il trattamento delle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa⁶. I segnali ECG possono venire morfologicamente contraffatti da filtri anomali o per bassa risoluzione (segmentazione delle tracce) generando falsi positivi o falsi negativi. Molte alterazioni del segnale possono derivare dall'impiego di filtri passa alto anomali diversi da 0.05 Hz: particolarmente pesanti possono essere gli errori nella lettura del tratto ST, della ripolarizzazione, da blocchi di branca fino al QT/QTc. Pertanto è fondamentale che il filtro passa alto non possa essere variato dagli operatori, ma risulti fisso e non modificabile così da evitare pesanti ripercussioni diagnostiche (Figura 9). Filtri anomali passa basso possono anch'essi generare alterazioni: possono infatti ridurre le ampiezze e le componenti rapide ECG pregiudicando eventuali fattori di rischio di arresto cardiaco quali onde delta, onde epsilon, frammentazioni del QRS (Figura 10). Pertanto sarebbe auspicabile una banda passante compresa sempre tra 0.05 e 250 o 300 Hz. È comunque fondamentale analizzare solo ECG per fini diagnostici se acquisiti con una banda passante non riducibile al di sotto dell'intervallo compreso tra 0.05 a 150 Hz per ECG standard. Tale requisito è auspicabile anche per ECG da stress, Holter, telemetrie e monitor.

5. FATTORI CRITICI NELL'ANALISI DELLA MORFOLOGIA E DEL RITMO

L'analisi della morfologia e del ritmo costituisce l'aspetto fondamentale riguardante il monitoraggio in qualsivoglia venga svolto e/o raccolto. Attraverso la descrizione di questi due parametri è possibile infatti raccogliere tutti gli elementi necessari a porre una diagnosi, riconoscere eventi riconducibili al cuore, settare allarmi, organizzare l'assistenza. L'analisi della morfologia e del ritmo necessita di un segnale elettrico stabile che sia rispondente ai requisiti di qualità internazionalmente stabiliti. Per tale motivo l'insieme dei componenti che vanno dalla raccolta del segnale al paziente alla sua presentazione sul monitor di visualizzazione deve essere considerato importante. Il segnale elettrico infatti è il risultato di un'accurata preparazione della cute del paziente, di un elettrodo di interfaccia di qualità certificata, di una trasmissione attraverso vari collegamenti all'apparecchio di registrazione ed analisi del segnale, al tipo di algoritmo/algoritmi impiegati per il filtraggio e la presentazione fino alla componente di visualizzazione (Figura 11). Appare dunque assai chiaro come la presentazione finale del segnale da analizzare sia in realtà il frutto di una serie di processi che stanno a monte⁷. Ciascuno di questi processi può alterare in modo irreversibile la qualità del segnale e rendere difficile o impossibile una corretta analisi del ritmo e della morfologia del tracciato. A seguito di ciò possono verificarsi malfunzionamenti quali falsi allarmi e errori di riconoscimento che possono ritardare interventi clinicamente importanti, causare false erronee interpretazioni in contesti delicati quali le Terapie Intensive, oppure impedire alcune procedure (es. pacing transcutaneo, cardioversione in sincrono), rendere inutili test (ECG dinamico) o addirittura renderli pericolosi occultando informazioni importanti o simulando quadri patologici inesistenti (test ergometrico).

La morfologia e la stabilità finale del tracciato ECG negli apparecchi diagnostici necessitano di alcuni passaggi che iniziano con la raccolta del segnale e procedono poi con la sua elaborazione ed infine si giunge alla presentazione². Un fatto-

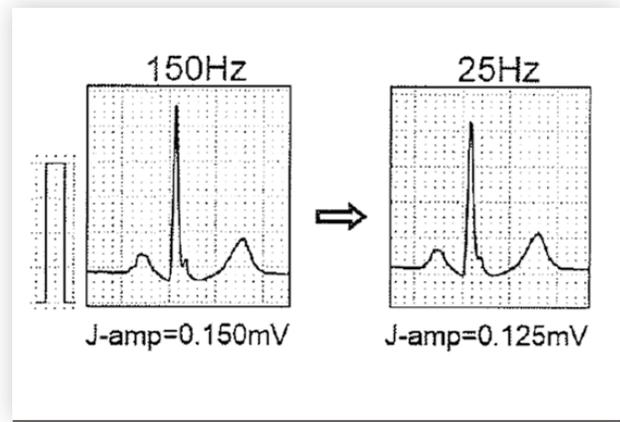


Figura 9. Effetto di un differente filtraggio del segnale ECG. A sinistra è utilizzato un filtro passabanda compreso tra 0.05 e 150 Hz, a destra il filtro impiegato è 0.05-150 Hz. Alcune componenti del tratto ST appaiono significativamente modificate.

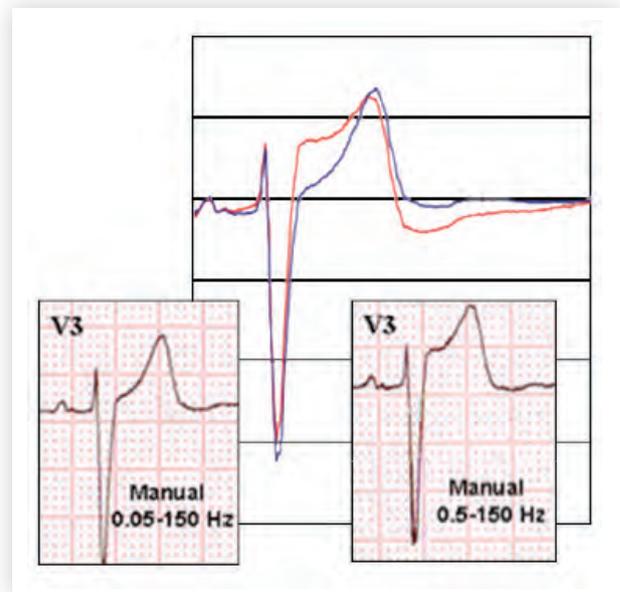


Figura 10. Effetto di un differente filtraggio del segnale ECG. A sinistra è utilizzato un filtro passabanda fino a 150 Hz, a destra il filtro impiegato è <25 Hz. Alcune componenti del QRS appaiono significativamente modificate.

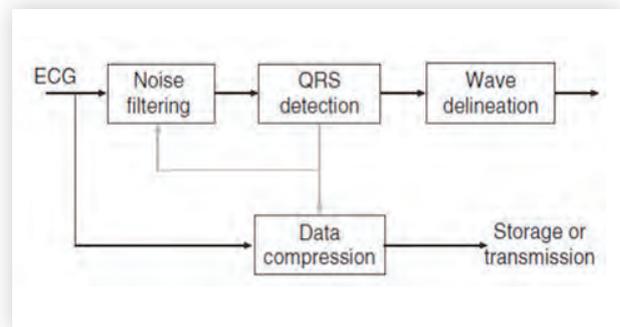


Figura 11. Rappresentazione schematica del processo attraverso il quale viene elaborato il segnale elettrico del cuore da parte dei sistemi di registrazione dell'ECG.

re critico significativo è costituito dall'interfaccia tra elettrodo e cute ove la preparazione appare importante per ridurre la resistenza e diminuire gli artefatti. Nell'interfaccia paziente-elettrodo, per le 10 derivazioni, si raccomanda l'uso esclusivo di elettrodi monouso. In primo luogo va verificata la capacità di adesione dell'elettrodo alla cute. In presenza di peli, si suggerisce la rimozione solo in caso di peluria abbondante e nelle situazioni in cui interferisca in modo importante con la trasmissione del segnale. La rimozione va effettuata preferibilmente con sistemi non a lama, per evitare abrasioni e ferite della cute. In presenza di sudore o cute umida, si proceda preventivamente ad adeguata detersione ed asciugatura. In caso di elettrodi "a bottone" il cavo dell'elettrocardiografo va connesso all'elettrodo monouso e successivamente posizionato sul punto di reperi del paziente. In caso di elettrodi a connessione con pinza, prima applicare gli elettrodi al torace del paziente e poi connettere i cavi dell'elettrocardiografo. Evitare di applicare gli elettrodi in siti cutanei con eritema/lesioni/ferite. Comune a tutti i tipi di segnale ECG diagnostico è un set di algoritmi che raccolgono il segnale eliminando rumore e artefatti, riconoscono i battiti cardiaci estraendo l'ECG di base nelle sue caratteristiche fondamentali di durata, ampiezza delle diverse componenti ed infine comprimono i dati per l'eventuale conservazione e trasmissione. Il filtraggio è un aspetto molto importante perché deve rimuovere le interferenze elettriche esterne e le oscillazioni legate alla respirazione. La rimozione del rumore muscolare è un passaggio più critico perché esiste una sovrapposizione nello spettro di frequenza tra segnale elettrico ECG e quello muscolare. Tuttavia il segnale ECG è un segnale ricorrente e dunque ciò lo rende distinguibile da quello legato all'attività elettrica della muscolatura.

Altro elemento importante è il rilevatore del segnale QRS. Un errore nel suo riconoscimento comporta una performance scadente di tutto il sistema e quindi rende di scarsa qualità il tracciato. Una volta ben delineato il QRS attraverso ulteriori algoritmi è possibile riconoscere la ripolarizzazione ventricolare e l'onda P. La raccolta del segnale ECG determina la produzione di una quantità enorme di dati che richiedono la compressione sia per la presentazione che per la trasmissione e l'archiviazione. L'obiettivo di tutti i sistemi è quello di raccogliere un segnale il più possibile fedele all'originale con il minor consumo di bit. Ciò viene ottenuto con una compressione dei dati che tuttavia limiti la distorsione in termini accettabili. A tale scopo si applicano dei filtri prima della compressione del dato. La frequenza fondamentale per il complesso QRS a livello della superficie corporea è pari a circa 10 Hz e la maggior parte delle informazioni diagnostiche sono contenute al di sotto dei 100 Hz. La frequenza fondamentale dell'onda T è invece di circa 1-2 Hz. Il filtraggio del segnale ECG con una banda tra 1 e 30 Hz produce un segnale stabile libero da artefatti. Tuttavia la lunghezza d'onda esplorata non è adatta allo studio del segnale ECG poiché distorce sia le componenti a bassa che ad alta frequenza. Le componenti ad alta frequenza sono quelle che caratterizzano le parti che cambiano più rapidamente come il QRS. Come già descritto una ridotta qualità della raccolta del QRS inficia tutto il tracciato producendo una sottostima dell'ampiezza del segnale e riducendo l'accurata descrizione delle onde Q e delle irregolarità eventualmente presenti. D'altro canto, una risposta inadeguata in bassa frequenza distorce in modo rilevante la ripolarizzazione. Pertanto le

"transfer function" degli algoritmi di filtraggio degli apparecchi analogici e/o digitali influenzano in modo rilevante la morfologia del tracciato ECG².

Tutti gli elettrocardiografi moderni passano dal segnale analogico a quello digitale attraverso una conversione di dati. La qualità del segnale dipende ovviamente dalla qualità del segnale ma anche dalla frequenza di campionamento nella conversione analogico-digitale. I nuovi apparecchi convertono a frequenze di 10 000/15 000 al secondo e oltre. Alcuni convertitori sono adattivi, rispondendo in modo differenziato all'energia del segnale rilevato. Il sovracampionamento del segnale consente il riconoscimento di onde molto rapide, quali ad esempio gli spike dei pacemaker. Il segnale a bassa frequenza legato alla respirazione può essere eliminato attraverso l'impiego di filtri a bassa frequenza. Questo però può distorcere il segnale producendo marcate alterazioni del tratto ST. I moderni sistemi digitali consentono il filtraggio delle fluttuazioni della linea di base senza alterare il segnale originale.

Per ridurre il rumore e migliorare la qualità del segnale i moderni sistemi digitali producono dei "template" delle derivazioni raccolte che costituiscono l'aspetto rappresentativo di quella derivazione nel modo più fedele e pulito. Nel fare ciò vengono perdute piccole variazioni battito-battito nell'ampiezza del segnale che possono essere importanti nella raccolta delle variazioni del QRS nel tempo o della alternanza dell'onda T. Ne risulta molto importante il modo e la qualità con cui sono costruiti questi template. La compressione del segnale ECG richiede l'utilizzo di trasformate matematiche che comprimono di molti fattori il segnale con una fedeltà molto elevata ma non assoluta e può influenzare i segnali a elevata frequenza, alterando il segnale elettrico (spike del pacemaker; QRS, ampiezza onda R). Meno influenzabili risultano il tratto ST e l'onda T. Al contrario, la compressione con algoritmi *loss-less* del segnale consente, nella miglior precisione, la veloce trasmissione dei segnali anche di monitoraggio e Holter e la facile memorizzazione. Questo può avere rilevanza nel confronto tra tracciati, soprattutto tra quelli archiviati e quelli invece effettuati sul momento. Anche in questo caso l'aderenza a standard rigidi può minimizzare questo effetto. La preparazione della pelle e la posizione degli elettrodi sono molto importanti perché possono influenzare l'ampiezza e l'asse elettrico dei tracciati. La semplice raccolta del segnale posizionando gli elettrodi alla radice degli arti anziché ai polsi e caviglie può produrre cambiamenti importanti della morfologia dell'ECG. Ovvio come la posizione differente degli elettrodi sul torace determini una diversa morfologia delle derivazioni precordiali. In sintesi, molti artefatti che possono influenzare l'analisi del ritmo e della morfologia del tracciato dipendono da fattori tecnici e dall'impiego di algoritmi di filtraggio, e campionamento differenti. A questi fattori se ne aggiungono altri, specifici per le diverse strumentazioni impiegate che siano monitor, elettrocardiografi, ECG Holter, ecc.

Nel caso dei monitor occorre sottolineare, a titolo di esempio, che i sistemi wireless se non sono di adeguata qualità possono produrre un ritardo tra la raccolta e la presentazione del tracciato. Anche l'architettura di trasmissione e di raccolta del dato nelle reti wi-fi collegate agli strumenti di monitoraggio, può causare tale anomalia. In questi casi tale ritardo deve essere conosciuto e tenuto presente nella scelta del paziente da monitorizzare perché può divenire fonte di problemi critici per lo stesso⁸.

6. LE PRINCIPALI SOLUZIONI TECNOLOGICHE: INTERPRETAZIONI E REFERTAZIONI AUTOMATICHE. PRECISIONE DELL'ANALISI DEL SEGNALE ECG

Per precisione, appropriatezza, estensione temporale dell'analisi, velocità funzionale, non invasività, standardizzazione rigida ed economicità, il segnale ECG nelle sue diverse espressioni è alla base della diagnostica.

Risulta fondamentale per la diagnosi delle aritmie e della loro tipologia e fattori di rischio (a partire dal riconoscimento e dall'identificazione di un focus ectopico, potenziali tardivi, allungamento o accorciamento del QT, preecitazioni), nelle cardiomiopatie, nella cardiopatia ischemica, nella diagnosi di ipertrofia miocardica, nella valutazione della presenza e funzionamento del pacemaker, nel riconoscimento di canalopatie o disturbi elettrolitici, come anche di alcune malattie genetiche e dell'attività di alcuni farmaci. Risulta evidente l'importanza di un approccio qualitativo alla diagnostica ECG. Nelle nuove linee guida dell'ESC⁶ per la gestione delle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa si richiede l'uso dell'Holter a 12 derivazioni ECG simultanee con analisi del tratto ST e dell'intervallo QT/QTc. Ancor più importante appare questa raccomandazione nei pazienti con patologie acute che necessitano di monitoraggio a letto o telemetrico. L'analisi a 12 derivazioni ECG simultanee è fondamentale anche per identificare eventuali foci ectopici e la loro posizione, così da indirizzare o meno ad un'ablazione riducendo i tempi di mappaggio intracavitario. Solo potendo contare su qualificati amplificatori, sistemi per la reiezione degli artefatti, misure automatiche precise, interpretazioni descrittive automatiche precise e analisi differenziali sull'evoluzione delle patologie è possibile sperare di ottenere un'azione efficace nella stratificazione e nel trattamento delle patologie cardiovascolari con razionalizzazione dei costi e rispetto della sicurezza del paziente. Le interpretazioni automatiche non devono essere di scarsa qualità. Un risparmio dei costi non deve creare compromessi con la precisione degli algoritmi e soluzioni impiegate. L'interpretazione automatica dell'ECG, e più in generale del segnale ECG, ha raggiunto ormai un buon livello standard sia sul ritmo che sulla morfologia del tracciato. Abbiamo oggi a disposizione sistemi di alta precisione anche per l'analisi del tratto ST sia sull'ECG di superficie che sugli Holter, sulle ergometrie, sulle telemetrie e sui monitoraggi: il tutto con dati continui in memoria a 12 derivazioni ECG reali. Altra misura di fondamentale importanza cui prestare attenzione sono il QT e QTc secondo Bazett e Fridericia come fattore di rischio di innesco aritmico. Fondamentale l'analisi differenziale automatica per il controllo dell'evoluzione delle patologie. Indispensabili, per l'approccio alla precisione degli algoritmi e per le misure del tratto ST e del ritmo cardiaco, le indicazioni di ANSI/AAMI⁹.

6.1 La registrazione automatica dell'ECG

Gli apparecchi per elettrocardiografia possono registrare il tracciato in tempo reale o in modalità automatica. Questa possibilità è offerta dallo sviluppo delle tecniche digitali di elaborazione dei segnali. Il segnale viene raccolto dall'apparecchio e quindi presentato dopo la sua elaborazione con un ritardo variabile che può essere impiegato per migliorare la qualità del tracciato stesso, presentarlo in gruppi di derivazioni (3/6/12), associarlo al calcolo e stampa di parametri di misura (es. frequenza cardiaca, PR, QT) o persino inserirvi il referto automatico. Durante l'acquisizione digitale è possibile,

come già descritto in questo documento, utilizzare speciali filtri in grado di correggere l'oscillazione della linea di base pur preservando la fedeltà nella riproduzione delle frequenze più basse. Le alterazioni del tratto ST e dell'onda T che potrebbero essere eliminate da un improprio filtraggio alle basse frequenze in modalità reale possono essere parzialmente modulate dai moderni elettrocardiografi digitali a patto di accettare l'introduzione di un ritardo tra l'acquisizione del segnale e la stampa del tracciato, allo scopo di permettere una elaborazione del segnale post-acquisizione. In modalità automatica quindi il tracciato viene presentato con un ritardo rispetto all'acquisizione, ritardo impiegato dal sistema per l'elaborazione digitale. Tale modalità impedisce di fatto la raccolta istantanea su 12 derivazioni del tracciato in tempo reale. Ciò può avere rilevanza durante valutazione di aritmie o di fenomeni tempo-dipendenti (es. alternanza del QT). È importante che siano chiaramente esplicitate le operazioni e il filtraggio utilizzato in modalità automatica al fine di rispettare le prescrizioni di normative o raccomandazioni internazionali e quali invece rischiano di introdurre distorsioni a carico del tracciato. Un aspetto non secondario è che in nessun caso l'apparecchio dovrebbe prevedere la sola modalità automatica di registrazione proprio per ovviare alle problematiche legate al ritardo di registrazione e al post-processing introdotto, specie se non chiaramente descritto e che può essere utilizzato per migliorare la qualità di strumenti e algoritmi piuttosto che di completare l'offerta dello strumento.

6.2 La refertazione automatica dell'ECG

I moderni elettrocardiografi, centrali di monitoraggio del ritmo, gli apparecchi ECG dinamico Holter sono dotati di algoritmi per l'analisi automatica del segnale. Nel caso delle centrali di monitoraggio e dei sistemi Holter l'analisi è soprattutto (ma non esclusivamente) rivolta al riconoscimento dei disturbi del ritmo. Esistono peraltro algoritmi impiegati soprattutto nell'analisi del tratto ST per rilevare modificazioni dinamiche suggestive per alterazioni ischemiche. I criteri e le soglie di riconoscimento sono modificabili da parte dell'operatore per rispondere alle necessità cliniche. Nel caso degli elettrocardiografi la refertazione automatica merita una breve trattazione a parte poiché è divenuta assai comune e suggerita quale ausilio in ambiti non strettamente specialistici anche come ausilio per ridurre la necessità di impegno specialistico cardiologico. Questi strumenti utilizzano algoritmi computerizzati interpretativi che impiegano criteri diversi e in genere basati su ampi database di riferimento. Tuttavia, nonostante i miglioramenti tecnologici e l'esperienza accumulata esistono molteplici aspetti critici che devono essere tenuti presenti quando ci si affida alla lettura automatica del tracciato ECG¹⁰. In primo luogo non esiste ad oggi un sistema a prova di errore e la mutevolezza e varietà degli aspetti ECG costituisce fonte di numerosi possibili problemi interpretativi. È noto ad esempio che il tracciato ECG differisce in base all'età e al genere. L'errato riconoscimento di un'aritmia semplice (quale la fibrillazione atriale) può avere importanti conseguenze sulle scelte cliniche e sulle ricadute terapeutiche¹¹. Peraltro è esperienza diffusa affidarsi alla diagnosi automatica di normalità con ragionevole fiducia riservando maggior attenzione e quindi con necessità di validazione su tracciati identificati quali anormali. Riguardo all'impiego dei sistemi di trasmissione ECG valgono analoghi accorgimenti con la consapevolezza che un errore in presenza di un sospetto di aritmia o di sindrome coronari-

ca acuta può avere conseguenze rilevanti. In una esperienza condotta in Scozia un moderno sistema di trasmissione ECG per sospetto infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST, pur mostrando buona efficacia clinica, si è dimostrato meno sensibile nel corretto riconoscimento dell'infarto (seppur con maggior specificità) del cardiologo clinico¹². Il Panel ritiene che la refertazione automatica del tracciato ECG possieda la potenzialità di rappresentare un utilissimo sistema di supporto alla diagnosi corretta. Tuttavia si sottolinea l'importanza dell'editing del referto e l'obbligatorietà della sua validazione. Tale accorgimento riveste particolare importanza per le implicazioni cliniche e di corretta raccolta e gestione della documentazione del paziente.

7. RACCOMANDAZIONI FONDAMENTALI PER L'ACQUISIZIONE DI STRUMENTI DIAGNOSTICI

Le acquisizioni di strumenti dovrebbero aver luogo nel rispetto della normativa vigente e delle gare al miglior offerente, fatta eccezione per quelli con notevole contenuto tecnologico e con carattere innovativo, nella piena e certificata aderenza alle caratteristiche richieste, in linea con questo documento. Quindi non solo al prezzo più basso, ma solo dopo attenta verifica della qualità, ovvero della precisione dei segnali (in memoria, a video e su carta), delle misure e delle interpretazioni automatiche: basti pensare che un solo errore costa più degli strumenti acquistati, con pesanti ripercussioni medico legali.

Strumenti di bassa qualità possono determinare rilevanti errori diagnostici.

7.1 Elettrocardiografi

- Acquisizione ECG a 12 derivazioni simultanee.
- Banda passante del segnale ECG per tracciati a stampa e in memoria da 0.05 a 250 Hz con dimostrata funzionalità sui pazienti per tracciati di buona qualità.
- Misure e interpretazioni automatiche in alta precisione dal neonato all'anziano, descrittiva per le diverse tipologie secondo definizioni standard dal 2007 al 2009¹³⁻¹⁶ integrata anche con definizioni e criteri automatici di canalopatie di Brugada tipo 1 ECG patologico, tipi 2 e 3 ECG borderline.
- Marchio CE del produttore.
- Approvazione della Food and Drug Administration (FDA), marchio di istituto di importante qualità.

7.2 Sistema per ECG dinamico 24-48h secondo Holter

- Acquisizione ECG a 12 derivazioni simultanee.
- Acquisizioni a minor numero di derivazioni possono essere utilizzate su patologie di scompenso o a lungo termine.
- Banda passante del segnale ECG per tracciati a stampa e in memoria da 0.05 fino a 250 Hz con dimostrata funzionalità sui pazienti per tracciati di buona qualità.
- Misure automatiche in alta precisione particolarmente per ritmo, S/T e QT/QTc dal pediatrico all'anziano, almeno secondo Bazett e Fridericia.
- Algoritmi *loss-less* per la riduzione dello spazio occupato dai file riducendo tempo di storage e consentendo la veloce trasmissione a distanza.
- Marchio CE del produttore.
- Approvazione FDA, marchio di istituto di importante qualità.

7.3 Ergometrie

- Acquisizione ECG a 12 derivazioni simultanee.
- Banda passante del segnale ECG per tracciati a stampa e in memoria da 0.05 a 150 Hz con dimostrata funzionalità sui pazienti per tracciati di buona qualità. Algoritmi di qualità per la riduzione degli artefatti dovuti alla respirazione e al tremore muscolare.
- Misure automatiche in alta precisione particolarmente per ritmo, S/T e QT/QTc dal pediatrico all'anziano, almeno secondo Bazett e Fridericia.
- Interpretazioni automatiche per ECG supino in alta precisione, descrittiva per le diverse tipologie secondo definizioni standard dal 2007 al 2009¹³⁻¹⁶, integrata anche con definizioni e criteri automatici di canalopatie di Brugada tipo 1 ECG patologico, tipi 2 e 3 ECG borderline.
- Marchio CE del produttore.
- Approvazione FDA, marchio di istituto di importante qualità.

7.4 Telemetrie e monitoraggio

- Acquisizione ECG a 12 derivazioni simultanee
- Banda passante invariabile del segnale ECG per tracciati a stampa ed in memoria da 0.05 a 150 Hz con dimostrata funzionalità sui pazienti per tracciati di buona qualità.
- Algoritmi di qualità per la riduzione degli artefatti dovuti alla respirazione e al tremore muscolare.
- Misure automatiche in alta precisione particolarmente per ritmo, S/T e QT/QTc dal pediatrico all'anziano, almeno secondo Bazett e Fridericia.
- Interpretazioni automatiche per ECG in alta precisione, descrittiva per le diverse tipologie secondo definizioni standard dal 2007 al 2009¹³⁻¹⁶, integrata anche con definizioni e criteri automatici di canalopatie di Brugada tipo 1 ECG patologico, tipi 2 e 3 ECG borderline.
- Controllo automatico nell'evoluzione delle patologie.
- Precisione negli allarmi anche di ST e QT/QTc.
- Grande riduzione di falsi allarmi o allarmi clinicamente insignificanti.
- Memorizzazione battito-battito per il tempo di degenza dei tracciati ECG per le telemetrie e anche altri segnali acquisiti come pressione arteriosa invasiva e non invasiva, saturazione arteriosa di ossigeno, temperatura per il monitoraggio.
- Marchio CE del produttore.
- Approvazione FDA, marchio di istituto di importante qualità.
- Conforme ad ANSI/AAMI EC57:2012⁹.

8. ARTEFATTI E LORO CONTROLLO

8.1 Come eseguire correttamente un ECG

Durante l'esecuzione di un ECG si possono verificare delle condizioni che determinano disturbi o artefatti sulla traccia ECG impedendone spesso una corretta analisi. Le cause possono essere esterne al paziente come nel caso di interferenza da corrente alternata, interne al paziente come nel caso di tremori muscolari, o da non corretta preparazione dell'esame come nel caso dell'instabilità della linea isoelettrica.

8.1.1 Interferenza da corrente alternata

È una distorsione dell'ECG causata dall'interferenza alternata di rete che produce una vibrazione a frequenza stabile (50-60 Hz) che si sovrappone al tracciato. Le cause di tale disturbo

sono da ricercare nella presenza di campi elettromagnetici intensi che possono essere generati da strumentazione vicina (raggi X; radar-terapia, ecc.) o campi elettromagnetici provocati da lampade al neon o linee elettriche di distribuzione; cattivo collegamento alla terra funzionale; interallacciamento del cavo di alimentazione con il cavo paziente; rottura di un conduttore del cavo paziente. Tale tipo di problematica si può risolvere eliminando dove possibile la fonte del rumore o impostando dei filtri di rete presenti sull'elettrocardiografo.

8.1.2 Tremore muscolare

Il tracciato ECG appare costellato da piccole seghettature che impediscono a volte di visualizzare correttamente le onde di depolarizzazione. Le cause possono essere tremori del paziente per ambiente freddo, paziente non rilassato, malattie tipo Parkinson, contatto elettrodo-cute non ottimale. In questo caso il margine di correzione che si può attuare è più ampio ad esempio creando un ambiente più confortevole per il paziente; il lettino dovrebbe essere sufficientemente ampio da permettere al paziente di decontrarre i muscoli e nel tenere le braccia distese; è importante invitarlo a rilassarsi. Nel caso di paziente con patologie tipo Parkinson è opportuno posizionare le mani del paziente sotto i glutei; in questo modo si riesce a smorzare notevolmente il tremore delle braccia.

8.1.3 Instabilità della linea isoelettrica

In questo caso l'ECG è caratterizzato da sensibili oscillazioni della traccia. La causa può essere un cattivo contatto elettrodo-cute in seguito a scarso utilizzo di conduttore (gel, acqua salina o semplicemente acqua) o pinze-elettrodi allentate. Altra causa può essere la presenza di corpi estranei, quali parti metalliche, tra l'elettrodo e la cute. La correzione di questo tipo di artefatto consiste nel posizionare gli elettrodi periferici su prominenze ossee per evitare rumori muscolari e utilizzare un'adeguata quantità di conduttore, liberare le zone interessate da materiale metallico (bracciali, orologi, ecc.), mantenere liberi i fili del cavo paziente evitando aggrovigliamenti. Infine esistono anche dei filtri disponibili sull'elettrocardiografo. Tuttavia i filtri utilizzati per evitare artefatti all'ECG possono nascondere piccole deflessioni importanti ai fini della valutazione dell'ECG come ad esempio gli spike, espressione dello stimolo da pacemaker, o smorzare eccessivamente la linea isoelettrica e modificare gli slivellamenti del tratto ST se si utilizzano filtri anomali e non diagnostici. L'AHA ha emesso una raccomandazione relativa all'utilizzo delle frequenze dei filtri ECG per l'età adulta e quella pediatrica. Sono preferibili frequenze fino a 150 Hz negli adulti e fino a 250 Hz nei bambini².

9. MONITOR POSTO-LETTO

Il monitor posto-letto viene utilizzato per il monitoraggio ECG di pazienti instabili. Il monitoraggio ECG, a differenza dell'ECG standard a 12 derivazioni, non permette un'interpretazione dettagliata della morfologia dei complessi e delle alterazioni del tratto ST, inclusa l'ischemia miocardica, a meno che non siano rispettate le caratteristiche indicate al precedente paragrafo per un monitoraggio diagnostico. Esso permette di valutare la frequenza cardiaca, il ritmo cardiaco di base e la presenza di aritmie. Il monitor posto-letto è connesso al paziente mediante 3 cavi riconoscibili all'estremità distale da elettrodi colorati (giallo, rosso e verde); alcune volte

vi sono altri 2 cavi (nero e bianco) utilizzati per il rilevamento delle derivazioni unipolari periferiche e per una derivazione precordiale (in V1 sono meglio visualizzate le onde P). Gli elettrodi devono essere applicati sul torace previa detersione della cute poiché restano *in situ* per un tempo variabilmente lungo e un cattivo contatto potrebbe generare una serie di artefatti. Dovrebbero essere posizionati su prominenze ossee, piuttosto che sui muscoli in quanto restano più stabili e si riducono gli artefatti da rumore muscolare, secondo lo schema seguente:

- elettrodo RA (rosso): al di sotto della clavicola destra, sulla linea medio-claveare,
- elettrodo LA (giallo): al di sotto della clavicola sinistra, sulla linea medio-claveare,
- elettrodo LL (verde): in basso a sinistra a livello della milza.

La derivazione da preferire è la DII poiché legge dalla derivazione parallela all'asse di depolarizzazione elettrica del cuore; le onde P risultano molto chiare e il QRS ben visibile. A volte si rende necessario cambiare derivazione per evitare fenomeni di undersensing (falsa asistolia) oppure si rende necessario modificare l'ampiezza del segnale. Opportuna attenzione deve essere prestata al contatto elettrodo-cute poiché un cattivo contatto potrebbe determinare fenomeni di oversensing (false tachiaritmie).

10. TEST ERGOMETRICO

Durante test ergometrico la traccia ECG può presentare problematiche del tutto simili a quelle riscontrate durante l'esecuzione di un ECG standard. Nello specifico per evitare l'instabilità della linea isoelettrica è opportuno preparare accuratamente la cute per un contatto ottimale elettrodo-cute. Occorre quindi detergere la cute con alcool e posizionare gli elettrodi in prossimità di prominenze ossee, per quanto riguarda le derivazioni periferiche prediligere la zona dorsale piuttosto che le zone anteriori del torace. Per evitare il tremore muscolare fissare bene gli elettrodi e i fili del cavo paziente facendo in modo che non seguano i movimenti del paziente durante l'esame. Inoltre il paziente deve essere invitato a non contrarre i muscoli facendo forza sulle braccia ma usarle solo per mantenersi in equilibrio e mantenere il torace eretto.

11. ECG DINAMICO SECONDO HOLTER

Per quanto riguarda l'ECG dinamico 24 o 48h secondo Holter le raccomandazioni sono in gran parte le stesse del monitor posto-letto. Gli elettrodi devono essere posizionati su prominenze ossee dopo avere deterso la cute con alcool e tenuti stabili utilizzando del cerotto. Anche i fili del cavo paziente devono essere resi stabili per evitare che con il movimento possano creare artefatti da tremore muscolare. I moderni sistemi di registrazione, a 3 o più canali, hanno la possibilità di poter selezionare il canale che permette di ottenere una traccia ECG idonea alla lettura evitando artefatti da over- o undersensing o da instabilità della traccia. Se questa non si riesce ad ottenere, si può procedere allo spostamento dello o degli elettrodi fino a ottenere una configurazione idonea. Nelle Figure 12-18 sono illustrati alcuni esempi paradigmatici di artefatti altrimenti risolvibili.

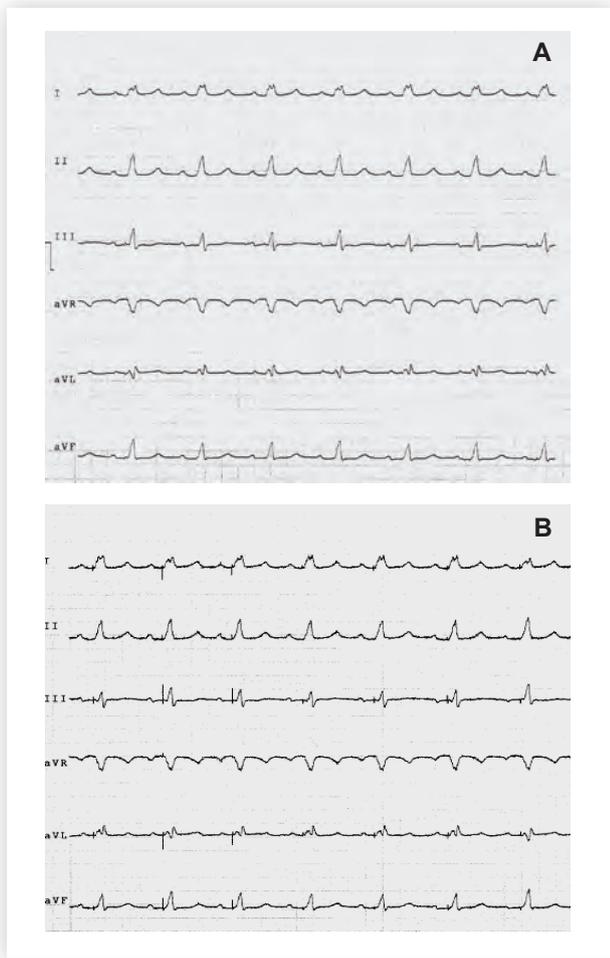


Figura 12. A: tracciato ad alto filtraggio, non sono presenti artefatti. La diagnosi apparente è ritmo sinusale con blocco di branca sinistra. B: questo tracciato è lo stesso del precedente ma con i filtri minimizzati. Come si può notare sono visibili gli spike del pacemaker. La diagnosi corretta è ritmo da pacemaker atrio-guidato ben funzionante.

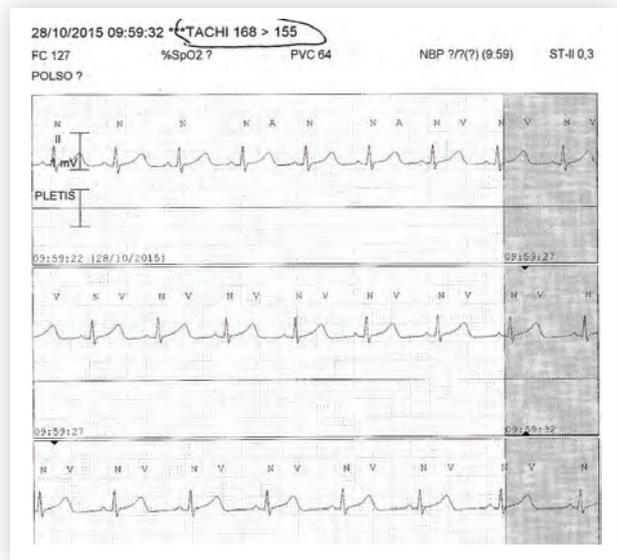


Figura 14. Tracciato monitor post-letto con rilievo di tachicardia ventricolare. In realtà si verifica una doppia conta delle onde R in seguito a oversensing di onda T. Il fenomeno è risolvibile cambiando derivazione.

12. STANDARD INTERNAZIONALI, LINEE GUIDA E NORMATIVA VIGENTE

12.1 Standard internazionali

La registrazione del segnale ECG e la sua visualizzazione su un display o su carta ai fini di una diagnosi corretta da parte dei clinici non può prescindere da una valutazione tecnica del processo di elaborazione fatto dalle apparecchiature elettromedicali, sia elettrocardiografi che registratori Holter e dispositivi di monitoraggio. L'immissione in commercio delle apparecchiature elettromedicali nella comunità europea è regolamentata in modo rigoroso e obbligatorio fin dal 1998 dalla direttiva Dispositivi medici 93/42, poi modificata da suc-

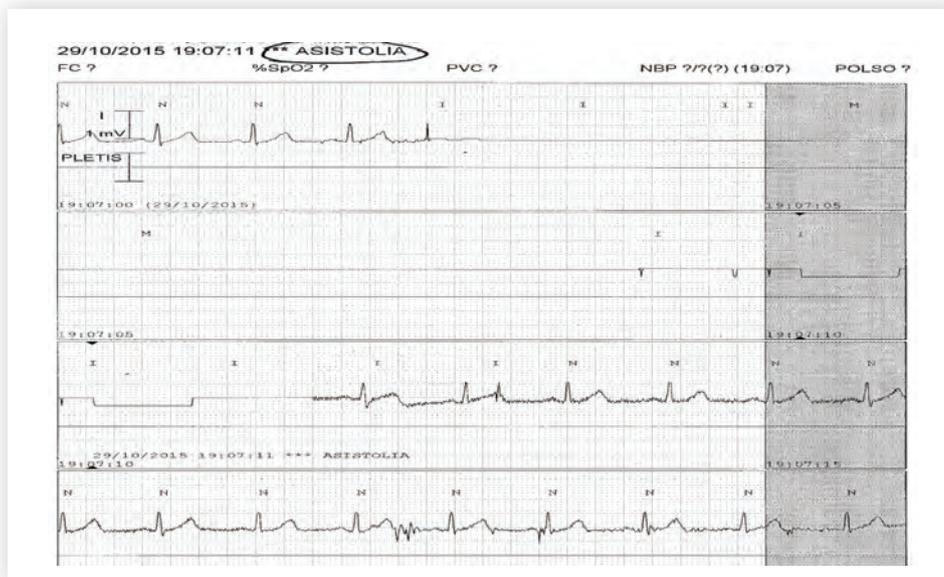


Figura 13. In questa immagine un tracciato monitor post-letto con diagnosi di falsa asistolia provocata dal distacco di un elettrodo.

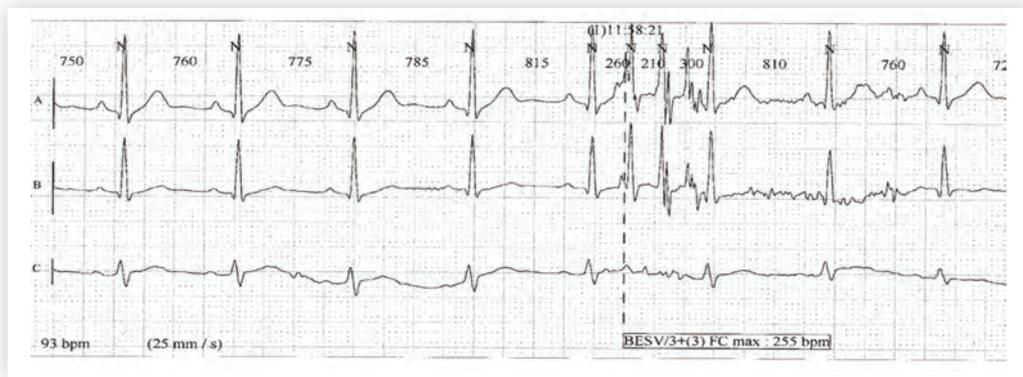


Figura 15. Tracciato monitor post-letto con rilievo di falsa tachicardia ventricolare provocata da elettrodo parzialmente distaccato.

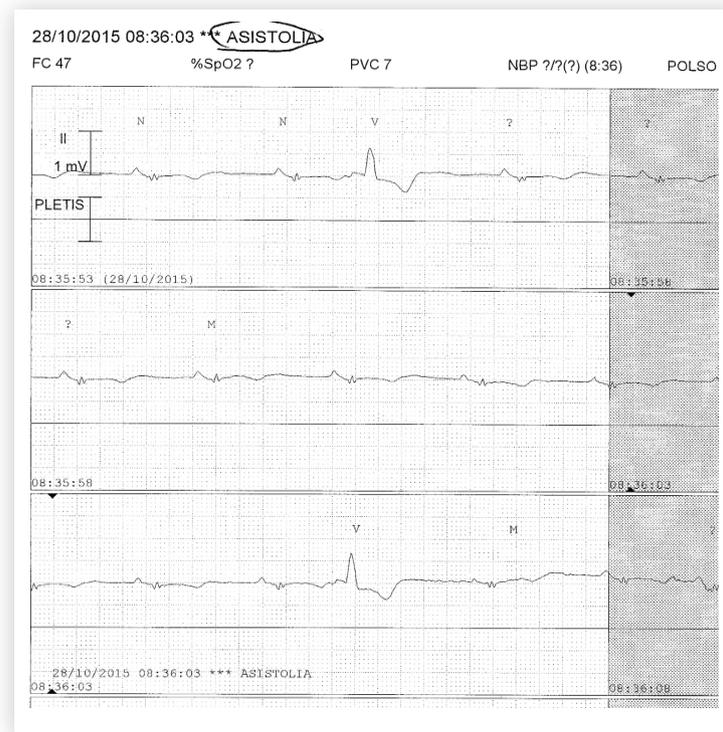


Figura 16. Tracciato monitor post-letto con rilievo di falsa asistolia dovuta a fenomeno di undersensing di onda R. Si corregge aumentando l'ampiezza del segnale.

cessivi emendamenti, che rimandano, per la "presunzione di conformità ai requisiti essenziali di sicurezza", alle norme armonizzate pubblicate dal CENELEC, le quali in genere recepiscono e adottano documenti tecnici elaborati in consessi internazionali quali l'International Electrical Committee (IEC). Pur non essendo l'aderenza alla norma un requisito obbligatorio, le norme tecniche sono dunque un riferimento per tutti i fabbricanti per definire la corretta progettazione delle apparecchiature.

La norma di riferimento per tutte le apparecchiature elettromedicali è la IEC 601-1 (recepita anche come norma europea EN 60601-1)¹⁷, giunta alla sua terza edizione e che per le più diffuse e critiche apparecchiature viene affiancata da norme particolari specifiche. Attualmente per le apparecchia-

ture di elaborazione e visualizzazione del segnale ECG sono pubblicate dall'IEC tre diverse norme particolari:

- IEC 60601-2-25:2011 (seconda edizione), Apparecchi elettromedicali – Parte 2-25: Prescrizioni particolari relative alla sicurezza fondamentale e alle prestazioni essenziali di elettrocardiografi;
- IEC 60601-2-47:2012 (seconda edizione), Apparecchi elettromedicali – Parte 2-47: Prescrizioni particolari relative alla sicurezza fondamentale e alle prestazioni essenziali dei sistemi ambulatoriali ECG (Holter);
- IEC 60601-2-27:2012 (terza edizione), Apparecchi elettromedicali – Parte 2-27: Prescrizioni particolari relative alla sicurezza fondamentale e alle prestazioni essenziali degli apparecchi di monitoraggio ECG.

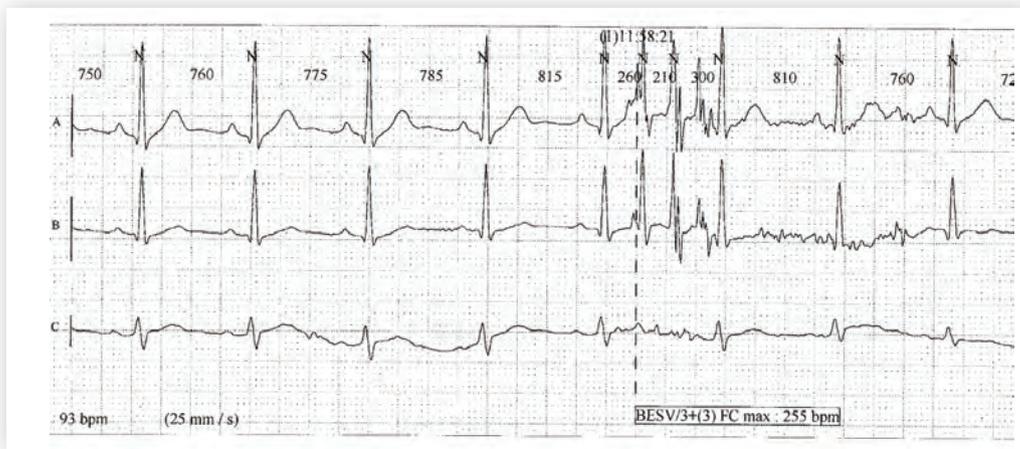


Figura 17. In questa immagine un tracciato Holter con falso rilievo di un run di tachicardia ventricolare. Si tratta di artefatti presenti solo sulle tracce A e B, mentre la traccia C risulta pulita.

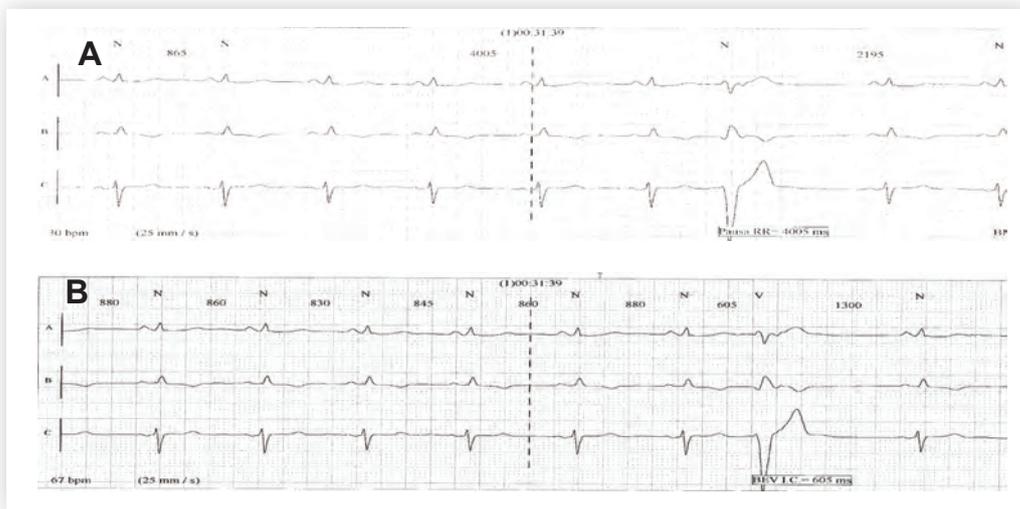


Figura 18. Nella traccia Holter A vi è rilievo di un intervallo R-R di 4005 ms. In realtà si tratta di un fenomeno di undersensing di onda R dovuto a basso segnale. Nella traccia B, dove è stato selezionato un diverso canale di lettura le onde R vengono tutte rilevate e gli intervalli R-R risultano essere di circa 860 ms con minime variazioni.

Queste norme modificano e completano la pubblicazione IEC 60601-1 (terza edizione, 2005), Apparecchi elettromedicali - Parte 1: prescrizioni generali relative alla sicurezza fondamentale e alle prestazioni essenziali, denominata nel seguito come "norma generale".

Si sottolinea che la norma generale, dalla terza edizione, definisce prescrizioni riguardanti non solo la sicurezza fondamentale ma anche le prestazioni essenziali che le apparecchiature devono garantire. Il dettaglio delle prestazioni essenziali è ovviamente riportato nelle norme particolari e in tutte le tre normative citate, tra le prestazioni essenziali di un apparecchio, si prevede la definizione della risposta in frequenza in termini molto precisi e che devono definiti in modo inequivocabile dal fabbricante. Il segnale ECG rilevato ha un contenuto in frequenza che, se non elaborato in maniera corretta, può portare a perdita di informazioni importanti, ad alterazioni significative della morfologia e a fasi positivi/falsi negativi. L'applicazione di filtri al segnale registrato, filtri che ovviamente possono introdurre anche

distorsioni, deve essere sempre considerata e valutata prima di effettuare una diagnosi^{18,19}.

12.2 Linee guida

Molteplici sono le pubblicazioni sull'argomento, ma prima ancora che questo aspetto fosse normato dall'IEC sono state pubblicate un gran numero di raccomandazioni per la standardizzazione nella registrazione dell'ECG e linee guida per la sua interpretazione allo scopo di far fronte ai continui progressi tecnologici. Organismo di riferimento in materia di raccomandazioni internazionali è senza dubbio l'AHA, la cui ultima edizione di linee guida per la standardizzazione e l'interpretazione dei segnali ECG risale all'anno 2007². In tale edizione vengono confermate le raccomandazioni espresse dall'Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), già approvate dall'American National Standards Institute (ANSI). All'interno delle molteplici versioni di raccomandazioni sono presenti sezioni dedicate in modo specifico alla risposta in frequenza e ai filtri applicabili nell'e-

laborazione dei segnali ECG, il cui contenuto viene riportato nel dettaglio nel seguito.

Da tradizione²⁰⁻²³, in materia di frequenza di taglio passa alto, veniva suggerito per applicazioni diagnostiche un valore pari a 0.05 Hz, nel tentativo di assicurare distorsioni di fase minime o nulle che si possono verificare a 0.5 Hz (10 volte tanto) e oltre. L'argomento della risposta in bassa frequenza è stato trattato nell'edizione di raccomandazioni AHA del 1990²⁴, nella quale si sottolineava come una frequenza di taglio passa alto pari a 0.05 Hz preservasse la fedeltà di riproduzione della ripolarizzazione ma non sopprimesse sufficientemente l'oscillazione della linea di base. D'altro canto, veniva sottolineato come sistemi ECG con frequenze di taglio maggiori introducessero non linearità di fase inaccettabili con conseguenti distorsioni del tratto ST. Pur continuando a sostenere che filtri passa alto con una frequenza di taglio pari a 0.5 Hz possono distorcere il segnale ECG, queste raccomandazioni andarono a sconfiggere quelle dell'edizione precedente, nelle quali la risposta in bassa frequenza veniva come da tradizione definita in termini di bassa frequenza di taglio a 0.05 Hz. Con lo sviluppo delle tecniche digitali di elaborazione dei segnali vennero infatti messi a disposizione dei progettisti strumenti che permettevano di aumentare la frequenza di taglio passa alto senza introdurre distorsioni di fase, e cioè di progettare nuovi filtri digitali in grado di correggere l'oscillazione della linea di base pur preservando la fedeltà nella riproduzione dei contributi lenti. L'introduzione di questi metodi digitali portò alla necessità di una revisione degli standard richiesti per i filtri analogici. Nelle raccomandazioni del 1990, in conclusione, per ridurre distorsioni capaci di creare artefatti a carico del tratto ST, si continuava a raccomandare una frequenza di taglio alle basse frequenze pari a 0.05 Hz per filtri classici, con la possibilità di estendere questo requisito a 0.67 Hz o a frequenze inferiori per filtri digitali lineari con distorsione di fase nulla. All'interno delle ultime raccomandazioni AHA¹³, continuano ad essere raccomandati gli standard definiti nell'edizione del 1990, in questi termini: "filtrando in maniera analogica come da tradizione, un frequenza di taglio passa alto pari a 0.5 Hz si introducono distorsioni considerevoli nella registrazione ECG, particolarmente con riferimento al livello del tratto ST. Questa distorsione proviene da non linearità di fase che occorrono in aree del segnale ECG dove il contenuto in frequenza e l'ampiezza dell'onda cambia rapidamente, come accade dove la fine del complesso QRS incontra il tratto ST. L'elaborazione digitale dei segnali mette a disposizione metodi per aumentare la frequenza di taglio passa alto senza l'introduzione di distorsioni di fase. Questo approccio può essere applicato solamente a segnali ECG che vengano immagazzinati nella memoria del computer, con l'introduzione di un ritardo temporale, e non in situazioni di monitoraggio in tempo rea-

le". Studi effettuati di recente⁷ confermano che le distorsioni marcate del tratto ST, attese con una frequenza impropria di cut-off alle basse frequenze, possano essere parzialmente modulate dai moderni elettrocardiografi digitali a patto di accettare l'introduzione di un ritardo tra l'acquisizione del segnale e la stampa del tracciato, allo scopo di permettere un'elaborazione del segnale post-acquisizione.

In materia di frequenza di taglio passa basso (in alta frequenza) è da tradizione noto che²⁵⁻²⁷:

- errori in ampiezza delle onde Q, R e S sono direttamente correlati alle caratteristiche di risposta in alta frequenza: in generale, gli errori aumentano al diminuire della frequenza di cut-off;
- i valori di ampiezza vengono ridotti al diminuire della frequenza di cut-off;
- la durata del complesso QRS viene affetta relativamente poco dalla performance in alta frequenza del sistema di misura, ma si rilevano variazioni significative per frequenze di taglio <60 Hz.

Alcuni studi condotti negli anni '60 misero in evidenza che errori in ampiezza >50 μ V potessero presentarsi in più del 10% delle registrazioni utilizzando una frequenza di taglio passa basso pari a 100 Hz per registrare ECG di adulti e pari a 150 Hz per ECG pediatrici. L'utilizzo di una frequenza di taglio passa basso significativamente maggiore di 100 Hz, probabilmente di 200 Hz, veniva raccomandato per mantenere errori di ampiezza <0.05 mV. Altri studi arrivarono a sostenere che una banda passante estesa fino ad almeno 500 Hz fosse necessaria per riprodurre tutte le componenti ad alta frequenza misurabili. Studi decisamente più recenti hanno mostrato che, per mantenere gli errori di ampiezza sotto i 25 μ V per più del 95% dei casi, sia necessaria una banda passante estesa fino a 250 Hz per i casi pediatrici e fino a 150 Hz per adolescenti e adulti. La necessità di adottare questi valori limite è stata riconosciuta a livello internazionale, come confermato all'interno delle raccomandazioni AHA del 2007²: il valore di frequenza di taglio passa basso raccomandato corrisponde dunque a 150 Hz per adulti e adolescenti, con un'estensione a 250 Hz per applicazioni pediatriche.

Nella Tabella 1 sono riassunte le caratteristiche di risposta in frequenza che è necessario che un elettrocardiografo possieda in relazione alle diverse destinazioni d'uso. Tali informazioni sono da ricercarsi nella documentazione di accompagnamento, all'interno della quale il fabbricante è tenuto ad indicare le possibili tipologie di filtraggio applicabili al segnale, specificando quali rispettano le prescrizioni di normative o raccomandazioni internazionali e quali invece rischiano di introdurre distorsioni a carico del tracciato. Nel caso in cui la

Tabella 1. Caratteristiche di risposta in frequenza che deve possedere un elettrocardiografo in relazione alle diverse destinazioni d'uso.

Scopo	Età pazienti	Modalità	Filtro passa alto (Hz)	Filtro passa basso (Hz)
Diagnostico	Adulta	Manuale	0.05	150
Diagnostico	Adulta	Automatica	0.05-0.67 da definire	150
Diagnostico	Pediatrica	Manuale	0.05	250
Diagnostico	Pediatrica	Automatica	0.05-0.67 da definire	250

risposta alle basse frequenze fosse indicata non in termini di frequenza di taglio passa alto ma, ad esempio, in termini di soppressione più o meno marcata della deriva della linea di base, si renderà necessario sincerarsi con il fabbricante a quali valori di frequenza di taglio corrispondano tali definizioni, così da poterne giudicare l'applicabilità o meno in relazione alla specifica destinazione d'uso.

È infine necessario prestare particolare attenzione ad eventuali filtri di tipo EMG o per tremori muscolari, che hanno l'effetto di ridurre la banda passante a frequenze di gran lunga <150 Hz, con valori di frequenza di taglio passa basso inaccettabili per applicazioni diagnostiche.

Definizione precisa della destinazione d'uso e attenta analisi della documentazione di accompagnamento costituiscono dunque il primo passo per definire l'appropriatezza delle prestazioni erogate. Da ciò deriva che la problematica deve essere ben nota e affrontata non solo dai fabbricanti ma anche dai Servizi di Ingegneria Clinica²⁸ che sono responsabili dell'acquisto, del collaudo e della manutenzione e dal personale medico-infermieristico che devono utilizzare le apparecchiature al meglio conoscendone limiti e modalità di impostazione.

In fase di valutazione e acquisto è fondamentale che sia definita la destinazione d'uso prevista. Deve essere specificato se l'elettrocardiografo, il sistema Holter o il monitor in questione verrà utilizzato per registrare ECG a scopi diagnostici, a quali tipologie di pazienti è destinato (adulti, bambini, neonati) e a quali luoghi è destinato (ambulatori, ambulanze, cure domiciliari).

Tali informazioni sono da definirsi a monte del processo di acquisto in modo tale da poter determinare le caratteristiche che il dispositivo deve possedere per risultare appropriato alla destinazione d'uso prevista, confrontandole con quanto dichiarato dal fabbricante nella documentazione di accompagnamento, e comunque verificando la conformità delle stesse alle norme IEC.

In sintesi un'accurata riproduzione dei segnali ECG, che permetta cioè di effettuare valutazioni diagnostiche dalla lettura del tracciato, richiede una larghezza di banda sufficientemente ampia. In particolare, è necessaria una buona risposta alle alte frequenze per riprodurre in modo accurato onde Q, R e dettagli delle onde (contributi veloci), mentre è necessaria una buona risposta alle basse frequenze per riprodurre in modo accurato contributi lenti, come i tratti ST, con attenzione sia al livello sia alla pendenza.

L'uso dei filtri in frequenza può causare distorsioni dei segnali ECG tali da non consentire una rappresentazione sufficientemente accurata di aspetti importanti dal punto di vista diagnostico, fondamentale per una corretta interpretazione dell'ECG. L'utilizzo di filtri impropri può infatti migliorare l'apparenza visiva di un segnale, ma non la sua valenza diagnostica. L'effetto filtrante dovrebbe pertanto essere mantenuto a livelli per i quali non possa verificarsi un deterioramento della riproduzione fedele del segnale.

Un ultimo aspetto tecnico da considerare nella corretta definizione delle caratteristiche minime degli elettrocardiografi digitali è la frequenza di campionamento.

Frequenza di taglio passa basso e frequenza di campionamento sono strettamente legate dal teorema di Shannon, secondo cui la banda del segnale in ingresso al convertitore analogico-digitale non deve essere maggiore della frequenza di Nyquist, definita come equivalente alla metà della frequenza di campionamento. Ricordando la definizione di frequenza

di taglio per i filtri reali, in corrispondenza della quale si ha un'attenuazione del 30% o equivalentemente di 3 dB rispetto alla banda passante, la frequenza di Nyquist dovrà essere significativamente maggiore della frequenza di taglio passa basso, così da garantire che in corrispondenza della frequenza di Nyquist non siano presenti contributi appartenenti al segnale o a rumori sovrapposti ad esso, che provocherebbero equivocazione in frequenza.

Essendo il valore di 150 Hz raccomandato per la frequenza di taglio passa basso nei sistemi ECG per applicazioni su soggetti adulti, 250 Hz dovrebbe essere una scelta comune per la frequenza di Nyquist, il che determinerà una frequenza di campionamento a 500 Hz.

Per applicazioni pediatriche, per le quali la frequenza di taglio passa basso deve essere estesa a 250 Hz, utilizzare una frequenza di campionamento pari a 500 Hz comporterebbe equivocazione in frequenza: per evitare tale fenomeno è richiesta una frequenza di campionamento maggiore, tipicamente almeno pari a 3 volte la massima frequenza contenuta nel segnale in ingresso al convertitore analogico-digitale.

Tali precisazioni concorrono a formare competenze necessarie per analizzare con occhio critico quanto dichiarato dal fabbricante: confrontando il valore di frequenza di campionamento con i diversi tipi di filtro passa basso messi a disposizione dell'utente, sarà possibile evidenziare possibili incongruenze e di conseguenza chiedere maggiori informazioni in merito (es. filtro passa basso a 300 Hz a fronte di una frequenza di campionamento di 500 Hz).

12.3 Normativa vigente

La semplice valutazione delle informazioni fornite "nella documentazione prodotta" non è sufficiente nel momento in cui una corretta gestione delle tecnologie deve prevedere un collaudo tecnico funzionale delle stesse. Tradizionalmente il controllo di accettazione prevede misure di sicurezza elettrica in conformità ora alla normativa specifica CEI EN 62353 ma la stessa norma fa riferimento anche alla necessità di eseguire dei controlli funzionali o meglio prestazionali di quelle caratteristiche che possono avere un impatto sulla sicurezza. La medesima norma indica come prestazioni da verificare quelle che sono indicate nelle norme particolari come requisiti essenziali e tutte le norme particolari IEC 60601-2-25, IEC 60601-2-27 e IEC 60601-2-47, come già detto, indicano la definizione della banda di risposta in frequenza tra i requisiti essenziali. In sintesi la verifica delle caratteristiche tecniche di risposta in frequenza dichiarate dal fabbricante dovrebbe essere effettuata in fase di collaudo, come pure il corretto funzionamento dei diversi filtri impostabili sull'apparecchio. Questi test possono essere eseguiti da un servizio di ingegneria clinica e saranno fondamentali al fine di valutare la sicurezza e la conformità dell'apparecchio ma anche per un'adeguata formazione all'uso per gli operatori. Le verifiche saranno valide per lo specifico elettrocardiografo/Holter/monitor oggetto di analisi.

Le prescrizioni di interesse in materia di risposta in frequenza nella norma IEC 601-2-25 (Elettrocardiografi) sono descritte nella Sezione 201.12, Accuratezza dei dati di funzionamento e protezione contro gli errori di erogazione, al paragrafo 201.12.4.107.1, Risposta in frequenza. Per la norma IEC 601-2-27 (Monitor) le modalità di prova sono definite al paragrafo 201.12.1.101.8: Risposta in frequenza e agli impulsi, mentre per la norma IEC 601-2-47 (Holter) si faccia riferimento al paragrafo 201.12.4.4.108 Risposta in frequenza.

Qui di seguito si descrive il procedimento di verifica prestazionale della risposta in frequenza di un elettrocardiografo secondo quanto indicato nella norma IEC 601-2-25.

Ciascun elettrocardiografo presente in commercio possiede un'architettura e attua un processo di elaborazione del segnale proprietari, costituiti tipicamente di una parte analogica di pre-elaborazione, uno stadio di conversione analogico-digitale e un processamento digitale dei dati. L'elettrocardiografo deve essere considerato come un sistema a scatola chiusa: l'unico modo per indagare una tale tipologia di sistema consiste nell'inviare segnali noti in ingresso utilizzando dei simulatori disponibili in commercio e nel registrare valutare i corrispondenti segnali in uscita²⁹.

Per quel che riguarda la risposta alle alte frequenze, la Tabella 102.107 della Norma Particolare³⁰ specifica le caratteristiche minime richieste al sistema in risposta a segnali sinusoidali (Prova A, B, C e D) e triangolari (Prova E) in ingresso. Le prove con segnali sinusoidali sono ragionevoli e accettate per sistemi analogici, mentre per sistemi digitali, che prevedono una pre-elaborazione dei segnali, queste prove sono talvolta non indicate. Per questo motivo nella Norma Particolare è stata introdotta una prova con forme d'onda triangolari³¹, più adeguata alle tecnologie digitali e che si consiglia di adottare nel protocollo di collaudo. Un protocollo di collaudo prestazionale di un elettrocardiografo allo scopo di dimostrare un'accurata riproduzione del segnale nella banda passante prevede di fornire in ingresso all'elettrocardiografo un segnale sinusoidale di ampiezza nominale pari a 1 mV, con frequenze comprese tra 0.67 Hz e 40 Hz ed accertare la conformità alle specifiche della prova A della Tabella 201.107, verificando quindi che l'ampiezza del segnale in uscita dall'elettrocardiografo sia pari all'ampiezza di uscita generata da un segnale sinusoidale in ingresso di 10 Hz (e ampiezza 1 mV) a meno di una tolleranza ammessa del 10%. Il valore di 10 Hz è preso come frequenza di riferimento perché è una frequenza considerata centrale, cioè che risente in misura minore di eventuali attenuazioni dovute alla banda di risposta in frequenza.

Allo scopo di garantire che contributi rapidi/ad alte frequenze vengano riprodotti in modo adeguato è necessario poi eseguire la prova E della Tabella 102.107: si fornisce in ingresso all'elettrocardiografo come riferimento un segnale triangolare con 200 ms di larghezza di base, frequenza ≤ 1 Hz e ampiezza nominale pari a 1.5 mV e si accerta la conformità verificando che l'ampiezza del segnale in uscita dall'elettrocardiografo non sia ridotta a meno del 90% (massima

riduzione 10%) quando viene applicato un impulso analogo triangolare ma con una larghezza di 20 ms (Figura 19).

Le forme d'onda triangolari hanno caratteristiche che si avvicinano maggiormente a quelle del complesso QRS, risultando dunque più indicate per un'analisi della risposta in alta frequenza di un elettrocardiografo (Figura 20).

La riduzione consentita del 10% si basa su calcoli teorici e prove da banco per riuscire a confrontare le prestazioni dell'elettrocardiografo con quelle di sistemi lineari con larghezza di banda fino a 150 Hz.

Test analoghi sono indicati anche nelle norme sul monitoraggio ECG ed in quelle per gli Holter. Sia per i monitor che per gli Holter per la prova con sinusoidi campione, la riduzione del segnale con frequenze da 0.67 a 40 Hz può arrivare al 30%. Analogamente, poiché la frequenza di taglio può essere in questo caso minore avendo il monitor solo "concisi scopi diagnostici", la riduzione dell'ampiezza dell'onda triangolare può essere fino al 30% applicando un'onda di larghezza 40 ms rispetto a quella di riferimento con larghezza 200 ms. Questa prova corrisponde a verificare una larghezza di banda minima a 40 Hz.

Per i sistemi Holter il test è analogo a quello dei monitor e quindi la banda passante equivalente è ancora 40 Hz ma la norma prevede che se il fabbricante dichiara che il sistema può essere utilizzato su pazienti pediatrici di meno di 10 kg, la riduzione di ampiezza dell'onda triangolare non deve essere superiore al 20% con una forma d'onda di 40 ms, corrispondente a una larghezza di banda di 55 Hz.

Le diverse prove (A ed E), in accordo alle raccomandazioni internazionali, devono essere condotte impostando l'elettrocardiografo alla massima banda selezionabile, rimuovendo tutti i filtri con una sensibilità pari a 10 mm/mV e velocità della carta pari a 25 mm/s.

Si noti che la norma non da ancora criteri per il test della conformità ad una banda passante di 250 Hz ma da prove sperimentali effettuate su apparecchiature che dichiaravano tale banda passante, la riduzione di ampiezza dell'onda triangolare di 20 ms di larghezza rispetto a quella campione con 200 ms è pressoché nulla.

La risposta in bassa frequenza è stata tradizionalmente definita in termini di bassa frequenza di taglio di 0.05 Hz, che veniva considerata sufficiente per ottenere una riproduzione accurata del tratto ST anche per un filtro di primo ordine con risposta di fase non specificata. Attualmente si usano filtri più sofisticati, che potenzialmente danno una riproduzione pari-

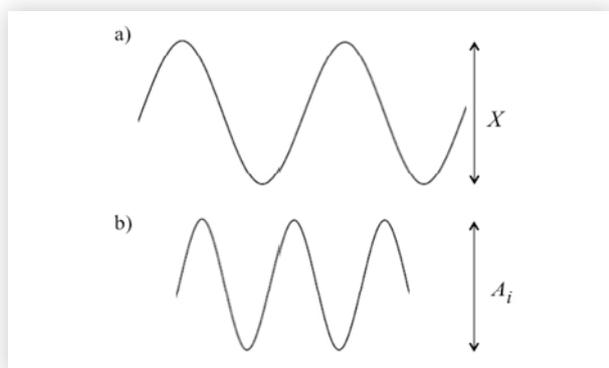


Figura 19. A: senoide a 10 Hz. B: senoide di frequenza maggiore.

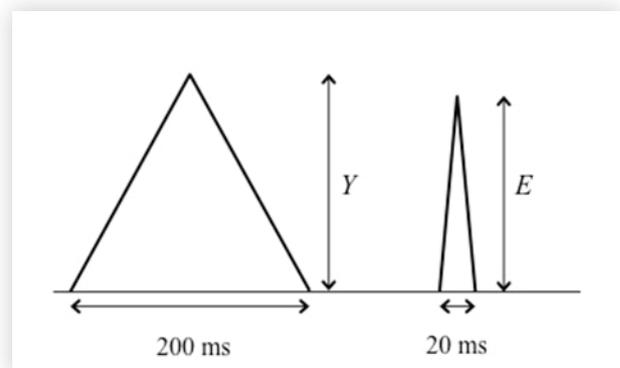


Figura 20. Impulsi triangolari di 200 ms e 20 ms di larghezza di base.

menti accurata del livello del tratto ST e un'adeguata riproduzione della pendenza pur avendo una frequenza di taglio più alta: consentono infatti un ripristino più rapido della linea di base.

Pertanto, sulla base delle raccomandazioni AHA del 1990 e 2007^{2-8,10-13}, le prescrizioni per la risposta in bassa frequenza sono ora definite in termini di prescrizioni di risposta impulsiva³². La norma IEC 601-2-25 riprende tale raccomandazione e il soddisfacimento delle prescrizioni specificate nel paragrafo 201.12.4.107.1.1.2 della Norma è sufficiente per garantire una riproduzione adeguata del tratto ST (e delle componenti in bassa frequenza in generale) da parte del dispositivo oggetto di studio.

Si fornisce in ingresso all'elettrocardiografo un impulso di 300 $\mu\text{V}\cdot\text{s}$ (ad esempio un impulso rettangolare di 3 mV di ampiezza e 100 ms di durata o altro impulso equivalente) e tale segnale non deve produrre un offset dalla linea isoelettrica maggiore di 100 μV sulla registrazione e non deve produrre una pendenza superiore a 300 $\mu\text{V}/\text{sec}$ nella zona a seguito dell'impulso se viene impostata una sensibilità normale (10 mm/mV e una velocità di scorrimento di 25 mm/s) (Figura 21).

Per un'immediata lettura del test è possibile così semplificare:

- un offset dalla linea isoelettrica di 100 μV è pari a circa 1 mm sulla registrazione, considerando eventuali errori di sensibilità;
- una pendenza di 300 $\mu\text{V}/\text{s}$ sta ad indicare che ad esempio nei 200 ms = 5 mm successivi all'impulso ($0.2 \text{ s} \cdot 25 \text{ mm/s} = 5 \text{ mm}$), la registrazione non deve variare di più di 60 μV . Difatti $300 \mu\text{V}/\text{s}$ (pendenza) \div 25 mm/s (velocità carta) = 12 $\mu\text{V}/\text{mm}$, che moltiplicati per 5 mm danno il valore di 60 μV , che a sensibilità normale risulta pari a 0.6 mm, poco più di mezzo quadretto della carta millimetrata.

Poiché, come si è detto, le prescrizioni contenute in articoli e raccomandazioni internazionali degli ultimi anni confermano che le distorsioni marcate del tratto ST, attese con una frequenza impropria di cut-off alle basse frequenze, possono essere parzialmente modulate dai moderni elettrocardiografi digitali a patto di accettare l'introduzione di un ritardo tra l'acquisizione del segnale e la stampa del tracciato (elaborazione computer-processed), il protocollo di verifica prevederà che le prove di risposta in bassa frequenza (impulso da 300

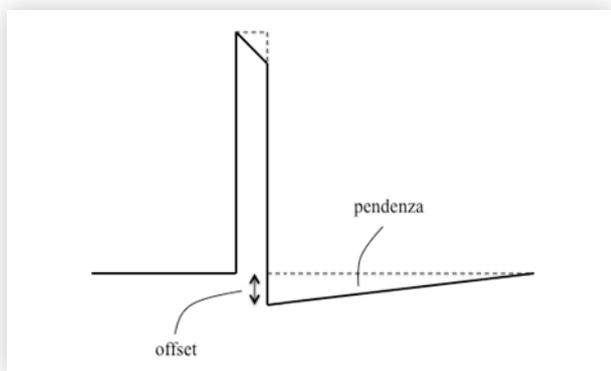


Figura 21. Impulso rettangolare con offset dalla linea isoelettrica e pendenza della linea isoelettrica

$\mu\text{V}\cdot\text{s}$) vengano condotte con le diverse impostazioni di filtraggio passa alto applicabili (0.05 Hz, 0.5 Hz o altre, a seconda del fabbricante) in entrambe le modalità, manuale ed automatica.

La frequenza di taglio passa basso verrà sempre impostata a 150 Hz.

Le prove condotte in modalità manuale serviranno da un lato per verificare che i possibili filtri di tipo passa alto con frequenze di taglio ≤ 0.05 Hz non distorcano il tracciato, e dall'altro per verificare se le altre tipologie di filtraggio passa alto applicabili (con frequenze di taglio maggiori), che verranno comunque sconsigliate nella pratica clinica, distorcano o meno il segnale. Al contrario, le prove condotte in modalità automatica serviranno a stabilire fino a quale valore sia possibile estendere la frequenza di taglio passa alto nell'intervallo di frequenze compreso tra 0.05 (acquisito sul paziente con amplificatore fisico) e 0.67 Hz (nel caso di acquisizione da PC demo) (secondo raccomandazioni internazionali è corretto affermare ciò, mentre nella pratica clinica 0.67 Hz costituisce solo un limite teorico, poiché esistono infatti già forti dubbi sull'utilizzo di 0.5 Hz in modalità automatica).

Una volta verificata la corrispondenza delle prestazioni effettivamente erogate dal dispositivo con quanto dichiarato nei dati di targa e definite le tipologie di filtraggio passa alto utilizzabili in modalità automatica, sarà necessario assicurarsi che tali indicazioni di utilizzo vengano rispettate nella pratica quotidiana. Un primo accorgimento che può facilitare tale compito da parte del personale medico-infermieristico consiste nella corretta impostazione dei filtri di default, cioè pre-impostati all'accensione della macchina. Sarà compito dei tecnici del Servizio di Ingegneria Clinica assicurarsi che le impostazioni di default rispecchino quanto definito nelle norme e sarebbe auspicabile che tale operazione fosse possibile solo attraverso una password in loro possesso.

Avere a disposizione apparecchiature conformi a quanto previsto dalle norme non è sufficiente senza il trasferimento di conoscenza dal personale tecnico (Servizio di Ingegneria Clinica) al personale medico-infermieristico, utilizzatore ultimo dell'elettrocardiografo, al fine di garantirne un corretto utilizzo.

La Norma IEC 60601-2-25 al paragrafo 201.12.4.105.3 richiede che: "ogni regolazione sull'impostazione da parte dell'utilizzatore che degrada le prestazioni al di sotto dei requisiti essenziali definiti nella norma, deve, quando attivata, generare una indicazione sul referto che la diagnosi può essere alterata dall'impostazione dei filtri". In altre parole il referto deve chiaramente indicare quali filtri sono stati impostati e il clinico dovrebbe essere informato dei possibili deterioranti effetti del filtraggio. Le chiare indicazioni sull'uso dei filtri dovranno quindi essere trasferite al personale medico-infermieristico dai Servizi di Ingegneria Clinica con preciso riferimento anche a quanto indicato nei manuali d'uso delle apparecchiature che devono comunque essere letti dal personale che le utilizza.

Acquisire un segnale ECG con finalità diagnostiche utilizzando impostazioni di filtraggio non adatte a tale scopo causa, da un lato, una perdita di contenuto informativo utile e, dall'altro, introduce la possibilità di generare distorsioni a carico del tracciato. Tali aspetti, presi singolarmente o in modo congiunto, aumentano per tracciati patologici la probabilità che caratteristiche del tracciato legate alla patologia vengano perse o rese meno evidenti, mentre aumentano per tracciati

non patologici la probabilità di comparsa di caratteristiche del tutto simili a quelle introdotte da specifiche patologie (probabilità di incorrere in falsi negativi e falsi positivi).

Molte sono le pubblicazioni che riportano casi di patologie che si manifestano a livello del tracciato ECG con caratteristiche che possono venir modificate o mascherate da una non corretta elaborazione del segnale.

Da quanto esposto risulta evidente che l'utilizzo dei filtri non è consigliato ma in tante situazioni è imprescindibile: un filtro è progettato genericamente per attenuare o rimuovere alcune frequenze dai dati in ingresso. La necessità di applicazione di filtri specifici ai segnali cardiaci rilevati nasce dalla presenza di rumore nel segnale, termine con cui vengono genericamente indicati disturbi sovrapposti al segnale di interesse. Questi disturbi possono essere endogeni o esogeni, a seconda che derivino da una causa interna o esterna all'organismo studiato, correlati o scorrelati dal segnale, e sono responsabili di generare artefatti nel segnale ECG, vale a dire modificazioni del segnale non generate dall'attività cardiaca.

I principali rumori sovrapposti ad un segnale ECG si possono raggruppare sotto le definizioni di oscillazione della linea di base, interferenza di rete e artefatti muscolari.

L'oscillazione della linea di base consiste in un andamento ondulatorio della linea isoelettrica che può avere diverse cause:

- cattivo accoppiamento elettrodo-cute, dovuto ad una cattiva preparazione della pelle o a sudorazione;
- artefatti respiratori, responsabili di lente oscillazioni periodiche dovute ai movimenti diaframmatici legati alla respirazione, con frequenze pari a 0.2/0.3 Hz;
- artefatti di movimento del paziente, che provocano variazioni dei potenziali elettrochimici e dell'impedenza di polarizzazione nel contatto elettrodo-pelle.

Campi elettromagnetici legati all'alimentazione di rete possono causare interferenze sinusoidali a 50 (o 60) Hz, rappresentate idealmente nel dominio delle frequenze da una riga spettrale in corrispondenza della frequenza di rete. Tenerci a debita distanza dall'alimentazione di rete, un'adeguata schermatura e messa a terra può evitare o perlomeno ridurre questo tipo di inconveniente. Molte apparecchiature sono dotate di filtri selettivi (notch) che rimuovono solo la frequenza di 50 Hz. Spesso la rimozione dell'artefatto di rete si ottiene invece tagliando tutte le componenti al di sopra dei 40 Hz, pregiudicando quindi le qualità diagnostiche del tracciato generato. E il clinico deve avere la consapevolezza di come il filtro ha operato.

Infine, attività o tremori dei muscoli scheletrici producono segnali elettrici del tutto simili a quelli cardiaci che si sovrappongono al segnale ECG dando luogo ad artefatti muscolari. Tali segnali di disturbo non sono confinati ad una specifica frequenza ma sono problematici in quanto il loro contenuto spettrale si sovrappone in gran parte a quello del segnale utile cardiaco; si estendono mediamente nel range di frequenze compreso tra 30 e 200 Hz.

È evidente che utilizzando un filtro ideale, ci aspettiamo che il filtro rimuova solamente il rumore senza alterare il segnale desiderato. Purtroppo rumore e segnale sono spesso sovrapposti nel dominio delle frequenze: come risultato, quando un filtro attenua le componenti in frequenza corrispondenti al rumore, il segnale desiderato sovrapposto può essere interessato dalla sua azione, subendo delle distorsioni

in ampiezza. Progettare un buon filtro vuol dire quindi trovare un buon compromesso tra la minore distorsione in ampiezza del segnale utile e la riduzione del rumore, mirando ad un rapporto segnale-rumore ottimale, minimizzando o evitando le distorsioni di fase.

Le due principali tipologie di filtraggio presenti nel processo di elaborazione di un segnale ECG (escluso il filtro per l'interferenza di rete) corrispondono ad un filtraggio di tipo passa alto per la soppressione dell'instabilità della linea di base e ad un filtraggio di tipo passa basso anti-aliasing.

La funzione del filtro passa alto (risposta in bassa frequenza) è quella di eliminare le oscillazioni della linea di base a bassa frequenza, provocate da diversi fenomeni, che è necessario eliminare per quanto possibile. Inoltre, la necessità di utilizzare filtri di tipo passa alto deriva da un problema tecnico: all'interfaccia elettrodo-pelle vengono generati potenziali in corrente continua o quasi di ampiezza fino a 200 mV, ai quali è sovrapposto il segnale elettrico cardiaco di interesse di pochi millivolt. Allo scopo di amplificare il segnale senza saturare le componenti elettroniche è necessario eliminare la componente continua, servendosi per l'appunto di un filtro passa alto. Un filtro passa-alto con una frequenza non adeguata è fonte potenziale di errori a carico della registrazione quali distorsioni nelle deflessioni del segnale ECG, in particolare del tratto ST e dell'onda T, del tutto simili a quelle legate ad episodi ischemici.

La funzione del filtro passa basso (risposta in alta frequenza) è invece utile per ridurre le componenti di rumore ad alta frequenza dovute ad esempio a tremore muscolare può essere responsabile della non corretta riproduzione del complesso QRS, in quanto è in questa parte del segnale ECG che si trovano le componenti a più alta frequenza. Una inadeguata frequenza di taglio passa basso, tale da ridurre eccessivamente la banda passante del filtro, ha come conseguenza una riduzione nell'ampiezza dei complessi QRS e nella possibilità di rilevare piccole deflessioni. Si ha lo stesso effetto di riduzione dell'ampiezza dell'onda triangolare simulata quando si riduce la durata, purtroppo in un segnale complesso e ricco di informazioni come quello di un ECG.

La presenza di filtri impostabili dall'operatore può quindi pregiudicare la rispondenza dei tracciati ai criteri definiti in precedenza facendo perdere al tracciato la sua valenza diagnostica secondo quanto definito in precedenza.

13. LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE ECG DAL TERRITORIO/118/STRUTTURE SANITARIE EXTRAOSPEDALIERE

La trasmissione del segnale ECG in remoto costituisce una crescente pratica con importanti ricadute assistenziali. La rete dell'emergenza in molte aree del nostro Paese di basa sulla trasmissione dell'ECG dal 118 o comunque dalle strutture sanitarie territoriali direttamente all'Unità Di Terapia Intensiva o alla Cardiologia di riferimento. Il riconoscimento precoce preospedaliero dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST è in grado di ridurre i tempi di riperfusione e quindi di migliorare l'outcome dei pazienti. Questo approccio è suggerito e raccomandato da tutte le linee guida ed è trattato specificatamente in un apposito documento di consenso ANMCO/SIT³³.

La trasmissione preospedaliera dell'ECG comporta tuttavia molti punti critici che riguardano problematiche legate

all'organizzazione e all'addestramento del personale di soccorso, artefatti del segnale trasmesso ed errori di interpretazione, validità del sistema di trasmissione e rispetto degli standard del formato digitale ECG. Laddove il monitoraggio può essere eseguito anche con 3-7 derivazioni l'ECG che dovrà essere trasmesso deve rispondere alle medesime specifiche per l'ECG diagnostico. L'ECG dunque andrà registrato su 12 derivazioni impostando una risposta in frequenza da 0.05 a 150 Hz. Se ne deduce che, se per la diagnostica ordinaria è necessario rispettare i requisiti descritti, è ancora più importante utilizzare strumenti, materiali ed accorgimenti tecnici adeguati per la trasmissione dell'ECG diagnostico. Su questo tracciato vengono infatti prese importanti decisioni cliniche, potenzialmente salvavita. Il Panel ritiene che sia di fondamentale importanza che l'ECG inviato riporti sempre chiaramente ora precisa, luogo ed ambiente dell'esecuzione dell'esame oltre alle generalità della persona che trasmette il tracciato.

14. TRASMISSIONE E REFERTAZIONE DEL SEGNALE E DEI TRACCIATI ECG AL DI FUORI DELL'OSPEDALE

L'abbattimento dei costi di produzione degli apparecchi, la miniaturizzazione e la semplificazione di utilizzo degli elettrocardiografi, la ormai diffusa digitalizzazione del segnale, la crescente consapevolezza dell'importanza di eseguire un ECG quando ritenuto utile, hanno favorito la diffusione dell'impiego dell'elettrocardiografia anche al di fuori dei tradizionali ambiti ospedalieri ed ambulatoriali. Un esempio tra tutti è l'offerta di esami diagnostici direttamente rivolta ai medici di medicina generale, se non ai pazienti stessi, da parte di società od organizzazioni private direttamente o tramite le farmacie. Tali servizi possono svolgere un utile servizio a supporto delle attività sanitarie.

L'ECG così offerto diventa a tutti gli effetti un esame diagnostico che potrà essere utilizzato per la diagnosi, il confronto con precedenti, oppure essere archiviato. Pertanto è necessario governare questa opportunità attraverso raccomandazioni di utilizzo che garantiscano la qualità dell'esame diagnostico e quindi la sicurezza del paziente. È indubbio infatti che l'esame ECG ovunque eseguito debba avere le stesse caratteristiche qualitative. Un punto cruciale di questo genere di servizi è la possibilità di offrire la registrazione del segnale ECG secondo criteri di qualità e sicurezza. A tal fine il Panel raccomanda che l'esame venga registrato con le caratteristiche di qualità del segnale già raccomandate, esattamente come per ogni altra sede di esecuzione dell'esame. La refertazione, che avviene successivamente all'invio in remoto del tracciato, dovrà essere validata da uno specialista, la diagnosi chiaramente leggibile, rispettando l'anagrafica del paziente, luogo ed ora di esecuzione dell'esame, specifiche di acquisizione del segnale (filtraggio) impiegato. L'assenza di aderenza a codeste raccomandazioni è da considerarsi come elemento sufficiente a considerare l'esame non per uso diagnostico.

La rivoluzione digitale in atto nel mondo e anche nel nostro Paese che vede il proliferare di sensori smartphone, app, loop recorder (talora integrati tra loro) adatti a raccogliere segnali biologici tra i quali il più comune è una qualche forma di segnale ECG per studiare la frequenza cardiaca e il ritmo.

Da sottolineare che la prospettiva nella quale si inseriscono molte di queste innovazioni riguarda la libertà di ac-

cesso del paziente e quindi la difficoltà di governo sia degli strumenti, che delle loro finalità e utilizzo. Sebbene questi strumenti possano potenzialmente quindi costituire un ausilio al riconoscimento dei disturbi del ritmo, non sono al momento disponibili strumenti diagnostici certificati per scopi clinici. Sarebbe opportuno che, strumenti ad uso sanitario siano certificati all'uso solo dopo un'attenta validazione che riguardi sia gli aspetti tecnici che l'ambito clinico di possibile impiego.

Un discorso a parte meritano gli strumenti "indossabili" che consentono il monitoraggio dell'ECG. Il tracciato, acquisito ed elaborato può essere conservato come tale e trasmesso oppure trattato con algoritmi di riconoscimento del ritmo. Successivamente l'informazione raccolta può essere conservata o trasmessa in remoto³⁴. Esiste una intensa ricerca e sviluppo attorno a questi strumenti diagnostici. È molto importante osservare lo sviluppo tecnologico di questi apparecchi per garantire la qualità del segnale raccolto in modo che conservi le prerogative necessarie per un esame diagnostico.

Analoga attenzione deve essere riservata agli sviluppi della telemedicina che utilizza il segnale ECG o informazioni sul ritmo cardiaco raccolti da qualsivoglia strumento inclusi i dispositivi impiantabili quali pacemaker, defibrillatori, ecc. La qualità del segnale per uso diagnostico riguarda ovviamente l'ECG alla pari che in tutte le altre applicazioni cliniche.

15. MISCELLANEA

Non rientra tra le finalità di questo documento trattare dell'archiviazione del segnale ECG. Il segnale ECG, una volta digitalizzato, può essere archiviato in diversi formati standard. La raccolta del segnale e la sua elaborazione dipendono non solo dal rispetto delle modalità già trattate in precedenza ma anche dalla componentistica del sistema di trasmissione e dalla raccolta del tracciato in archivio. Questo argomento sarà oggetto di attenzione specifica in futuro. Al momento esistono alcuni standard principali (DICOM3 ECG, HL7aECG, XML-FDA, UNIPRO e SCP-ECG) per la conservazione e retrieval dei tracciati. Sarebbe opportuno che le aziende costruttrici identificassero uno standard unico non proprietario cui aderire di comune accordo che consenta l'interscambiabilità dei tracciati e la loro utilizzazione universale.

16. CONCLUSIONI

L'impiego dell'ECG e del segnale ECG comunque registrato richiede alcuni accorgimenti tecnici e alcune soluzioni tecnologiche che ne garantiscano la qualità. Per assicurare questo è necessario rispettare alcuni requisiti ben delineati dalle linee guida e dagli standard internazionali. In assenza di questi requisiti il segnale può causare problemi con importanti ricadute negative sulla sicurezza del paziente e degli operatori.

Troppo spesso vengono immesse sul mercato apparecchiature che trattano il segnale ECG senza i dovuti accorgimenti, grazie all'utilizzo di ingegnosità meno stringenti che determinano un prezzo di vendita più basso. Molto importante risulta quindi la scelta del corretto filtraggio del segnale e del suo campionamento, nonché degli algoritmi di analisi e di interpretazione automatica delle patologie di riscontro ECG,

costituenti necessari per tutti gli strumenti trattati (dall'elettrocardiografo ai più sofisticati sistemi di telemetria).

Questo documento si propone di offrire uno strumento di supporto nella scelta di questi strumenti diagnostici molto importanti nella vita quotidiana per l'assistenza dei pazienti a rischio cardiovascolare.

17. RIASSUNTO

Il segnale raccolto ed elaborato dai sistemi elettrocardiografici, dai registratori per l'ECG dinamico, dai sistemi di ergometria e dai sistemi di monitoraggio continuo telemetrici e a letto del paziente viene utilizzato in clinica sia per l'analisi del ritmo che del tratto ST e anche per lo screening di fattori di rischio di arresto cardiaco. La corretta raccolta, elaborazione e presentazione del segnale è di importanza fondamentale ai fini di una corretta diagnosi. Esistono molteplici fonti di errore ed artefatti che possono determinare alterazioni del segnale originale. Le soluzioni che possono essere impiegate per migliorare la qualità del segnale sono molteplici ma possono privare il segnale originale di elementi importanti. Al fine di ottenere un segnale affidabile e preciso è necessario perciò utilizzare accorgimenti e soluzioni tecniche che garantiscano un'elevata qualità del segnale. Tali requisiti sono oggetto di raccomandazioni internazionali. Scopo del presente documento è offrire una base scientifica alla necessità di utilizzare soluzioni che consentano la più elevata qualità del segnale nei suoi diversi impieghi per poter garantire efficacia e sicurezza nel riconoscere condizioni potenzialmente pericolose per la salute del paziente.

Parole chiave. ECG dinamico; Elettrocardiogramma; Ergometria; Monitoraggio ECG; Segnale ECG; Telemetria.

19. BIBLIOGRAFIA

1. IEC/EN 60601-2-25, 2011.
2. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2007;115:1306-24.
3. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. The legal implications of medical guidelines - a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999;20:1152-7.
4. Buendia-Fuentes F, Arnau-Vives MA, Arnau-Vives A, et al. High-bandpass filters in electrocardiography: source of error in the interpretation of the ST segment. *ISRN Cardiol* 2012;2012:706217.
5. Nakagawa M, Tsunemitsu C, Katoh S, et al. Effect of ECG filter settings on J-waves. *J Electrocardiol* 2014;47:7-11.
6. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ven-

- tricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Heart J* 2015;36:2793-867.
7. Sornmo L, Laguna P. Electrocardiogram (ECG) signal processing. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*, John Wiley & Sons, Inc, 2006.
8. Turakhia MP, Estes NA 3rd, Drew BJ, et al. Latency of ECG displays of hospital telemetry systems: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:1665-9.
9. ANSI/AAMI EC57, 2012.
10. Batchvarov VN, Brown S. Limitations of modern programs for automatic electrocardiogram interpretation. *J Electrocardiol* 2011;44:250.
11. Hwan Bae M, Hoon Lee J, Heon Yang D, et al. Erroneous computer electrocardiogram interpretation of atrial fibrillation and its clinical consequences. *Clin Cardiol* 2012;35:348-53.
12. Clark EN, Sejersten M, Clemmensen P, Macfarlane PW. Automated electrocar-

diogram interpretation programs versus cardiologists' triage decision making based on teletransmitted data in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1696-702.

13. Mason JW, Hancock EW, Gettes LS, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part II: Electrocardiography diagnostic statement list: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1128-35.
14. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:976-81.
15. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Commit-

18. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

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

tee, Council on Clinical Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1003-11.

16. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, MD et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:992-1002.

17. International Standard IEC 60601-2-51: 2003-02. Medical Electrical Equipment – Part 2-51: Particular requirements for the safety, including essential performance, of recording and analysing single channel and multichannel electrocardiographs.

18. Luo S, Johnston P. A review of electrocardiogram filtering. *J Electrocardiol* 2010;43:486-96.

19. Kligfield P, Okin PM. Prevalence and clinical implications of improper filter settings in routine electrocardiography. *Am J Cardiol* 2007;99:711-13.

20. Berson AS, Pipberger HV. The low-frequency response of electrocardiographs, a frequent source of recording errors. *Am Heart J* 1966;71:799-89.

21. Bragg-Remschel DA, Anderson CM, Winkle RA. Frequency response characteristics of ambulatory ECG monitoring sys-

tems and their implications for ST segment analysis. *Am Heart J* 1982;103:20-31.

22. Tayler DI, Vincent R. Signal distortion in the electrocardiogram due to inadequate phase response. *IEEE Trans Biomed Eng* 1983;30:352-6.

23. Tayler DI, Vincent R. Artefactual ST segment abnormalities due to electrocardiograph design. *Br Heart J* 1985;54:121-8.

24. Bailey JJ, Berson AS, Garson A, et al. Recommendations for standardization and specifications in automated electrocardiography: bandwidth and digital signal processing. A report for health professionals by an ad hoc Writing Group of the Committee on Electrocardiography and Cardiac Electrophysiology of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1990; 81:730-9.

25. Berson AS, Pipberger HV. Electrocardiographic distortions caused by inadequate high-frequency response of direct-writing electrocardiographs. *Am Heart J* 1967;74:208-18.

26. Pipberger HV, Arzbaecher RC, Berson AS, et al. Recommendations for standardization of leads and of specifications for instruments in electrocardiography and vectorcardiography: report of the Committee on Electrocardiography. *Circulation* 1975;52:11-31.

27. Langner PH Jr, Geselowitz DB, Mansure FT. High-frequency components in the

electrocardiograms of normal subjects and of patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 1961;62:746-55.

28. Braida S, Ventimiglia V. Risposta in frequenza di un elettrocardiografo a scopo diagnostico: scelta, verifica e corretto utilizzo. Documento AIIC 2014.

29. The CSE Working Party. Recommendations for measurement standards in quantitative electrocardiography. *Eur Heart J* 1985;6:815-25.

30. International Standard IEC 60601-2-25: 2011-10. Medical Electrical Equipment – Part 2-25: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electrocardiographs.

31. Bailey JJ. The triangular wave test for electrocardiographic devices: a historical perspective. *J Electrocardiol* 2004;37:71-3.

32. Gibinski P, Owczarek A. Assessment of low frequency response of ECG recorders in relation to international requirements. *Journal of Medical Informatics & Technologies* 2002;4:63-72.

33. Caldarola P, Gulizia MM, Gabrielli D, et al. Documento di consenso ANMCO/SIT: La telemedicina e la rete dell'emergenza-urgenza. *G Ital Cardiol* 2016;17:508-28.

34. Baig MM, Gholamhosseini H, Connolly MJ. A comprehensive survey of wearable and wireless ECG monitoring systems for older adults. *Med Biol Eng Comput* 2013;51:485-95.

Documento di consenso ANMCO/SIMEU: Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico

Guerrino Zuin¹ (Coordinatore), Vito Maurizio Parato² (Coordinatore), Paolo Groff³ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia⁴ (Coordinatore), Andrea Di Lenarda⁵ (Coordinatore), Matteo Cassin^{6,7}, Gian Alfonso Cibinel, Maurizio Del Pinto⁸, Giuseppe Di Tano⁹, Federico Nardi¹⁰, Roberta Rossini¹¹, Maria Pia Ruggieri¹², Enrico Ruggiero¹³, Fortunato Scotto Di Uccio¹⁴, Serafina Valente¹⁵

¹U.O. Cardiologia, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE)

²U.O.C. Cardiologia Indirizzo Riabilitativo, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto (AP)

³Medicina d'Urgenza, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto (AP)

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

⁵S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

⁶S.O.C. Cardiologia, A.O. Santa Maria degli Angeli, Pordenone

⁷S.C. Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliera di Pinerolo (TO)

⁸S.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

⁹U.O. Cardiologia, Ospedale ASST, Cremona

¹⁰S.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

¹¹Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

¹²Dipartimento d'Emergenza-Accettazione, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

¹³U.O.C. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Ospedale San Paolo, Napoli

¹⁴U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale di Loreto Mare, Loreto Mare (NA)

¹⁵Cardiologia Intensiva Integrata, AOU Careggi, Firenze

Revisori del Documento

Luisa Cacciavillani, Aldo Clerico, Emilio Di Lorenzo, Luigi Raffaele Elia, Alberto Menozzi, Adriano Murrone, Marco Sicuro, Massimo Uguccioni

Consensus Document Approval Faculty
in Appendice

Chest pain is a common general practice presentation that requires careful diagnostic assessment because of its diverse and potentially serious causes. However, the evaluation of acute chest pain remains challenging, despite many new insights over the past two decades. The percentage of patients presenting to the emergency departments because of acute chest pain appears to be increasing. Nowadays, there are two essential chest pain-related issues: 1) the missed diagnoses of acute coronary syndromes with a poor short-term prognosis; 2) the increasing percentage of hospitalizations of low-risk cases.

It is well known that hospitalization of a low-risk chest pain patient can lead to unnecessary tests and procedures, with an increasing trend of complications and burden of costs. Therefore, the significantly reduced financial resources of healthcare systems induce physicians and administrators to improve the efficiency of care protocols for patients with acute chest pain. Despite the efforts of the Scientific Societies in producing statements on this topic, in Italy there is still a significant difference between emergency physicians and cardiologists in managing patients with chest pain. For this reason, the aim of the present consensus document is double: first, to review the evidence-based efficacy and utility of various diagnostic tools, and, second, to delineate the critical pathways (describing key steps) that need to be implemented in order to standardize the management of chest pain patients, making a correct diagnosis and treatment as uniform as possible across the entire country.

Key words. Acute coronary syndromes; Chest pain; Differential diagnosis; Emergency department.

G Ital Cardiol 2016;17(6):416-446

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Guerrino Zuin U.O.C. Cardiologia, Ospedale dell'Angelo, Via Paccagnella 11, 30174 Mestre-Venezia
e-mail: guerrinozuin@alice.it

1. Introduzione	417
2. Definizione, epidemiologia, eziologia e fisiopatologia del dolore toracico	417
2.1 Definizione	417
2.2 Epidemiologia	417
2.3 Eziologia e fisiopatologia	418
3. Strumenti diagnostici	418
3.1 Anamnesi	419
3.2 Esame obiettivo	421
3.3 Elettrocardiogramma	422
3.4 Biomarcatori	424
3.4.1 Troponine cardiache	424
3.4.1.1 Algoritmo 0-3h per l'uso della hs-cTn in pazienti con dolore toracico	426
3.4.1.2 Algoritmo 0-1h per l'uso della hs-cTn in pazienti con dolore toracico	426
3.4.1.3 Algoritmo 0-6h per l'uso della cTn in pazienti con dolore toracico	426
3.4.2 Nuovi biomarcatori	427
3.5 Valutazione integrata del quadro clinico, elettrocardiogramma e biomarcatori	428
3.6 Test da sforzo	428
3.7 Test di imaging non invasivo	428
3.7.1 Radiografia del torace	428
3.7.2 Ecocardiografia a riposo	428
3.7.3 Ecocardiografia da stress	429
3.7.4 Ecocardiografia con contrasto e strain imaging	430
3.7.5 Tomografia computerizzata coronarica multistrato	430
3.7.6 Risonanza magnetica cardiaca	431
3.7.7 Test di medicina nucleare	432
3.7.8 Il confronto tra test anatomici e funzionali	432
3.7.9 L'appropriatezza nell'uso dei test di imaging nel paziente con dolore toracico	432
4. Proposta di percorso diagnostico-terapeutico intraospedaliero	432
4.1 Step 1: Triage	433
4.1.1 Sintesi operativa al triage	434
4.2 Step 2: La sala visita del Pronto Soccorso	434
4.3 Step 3: Inquadramento diagnostico e percorso di osservazione intraospedaliero	436
4.4 Step 4: Dimissione e follow-up dei casi "negativi"	438
4.5 Il Chest Pain Team	441
5. Considerazioni conclusive	441
6. Riassunto	441
7. Appendice	442
8. Bibliografia	442

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
BPAC	bypass aortocoronarico
cTn	troponina cardiaca
cTnI	troponina cardiaca I
cTnT	troponina cardiaca T
DE	dipartimento d'emergenza
DEA	dipartimento d'emergenza-accettazione
ECG	elettrocardiogramma/elettrocardiografico
ECG12D	elettrocardiogramma a 12 derivazioni
ESC	Società Europea di Cardiologia
GLS	global longitudinal strain
hs-cTn	troponina cardiaca ad alta sensibilità
LGE	late gadolinium enhancement
LR+	positive likelihood ratio
NSTEMI	infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST
OBI	Osservazione Breve Intensiva
PCI	procedura coronarica percutanea
PDT	percorso diagnostico-terapeutico
PROMISE	Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain
PS	Pronto Soccorso
RMC	risonanza magnetica cardiaca
ROMICAT	Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography
SCA	sindrome coronarica acuta
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST
SCA-STE	sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST
SIEC	Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare
SIMEU	Società Italiana Medicina di Emergenza-Urgenza
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
TC	tomografia computerizzata
UTIC	unità di terapia intensiva cardiologica

1. INTRODUZIONE

La gestione del dolore toracico è una delle più grandi sfide dei dipartimenti d'emergenza (DE) in tutto il mondo. Il sintomo "dolore toracico" è il motivo di accesso ai DE in una percentuale variabile tra il 5% e il 9%¹ e rappresenta la seconda causa di accesso negli Stati Uniti². Le cause di dolore toracico sono molteplici, con una lista di diagnosi differenziali molto estesa e con differenti livelli di severità.

In molte metanalisi la causa più frequente di dolore toracico è risultata la sindrome coronarica acuta (SCA), con percentuali fino al 45%³, e con prevalenza media tra il 10% e il 20%⁴. Tuttavia solo il 17% di questi pazienti possiede i criteri diagnostici di SCA alla presentazione, motivo per cui in circa il 2% di essi la diagnosi di SCA viene mancata ed i pazienti sono erroneamente dimessi⁵. Le problematiche legate alla gestione di tali pazienti continuano ad essere dunque di due tipi: 1) da un lato evitare le mancate diagnosi di SCA la cui mortalità è evidentemente elevata con un notevole impatto sociale e medico-legale; 2) dall'altro, evitare un'estensiva ospedalizzazione di casi a basso rischio che comporterebbe un eccessivo e ingiustificato aggravio della spesa sanitaria.

La problematica è stata ampiamente ed efficacemente affrontata nel 2009 dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e dalla Società Italiana Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU), le quali hanno congiuntamente prodotto un position paper sul percorso di valutazione del dolore toracico⁶. Il documento passava in rassegna l'evidenza scientifica alla base degli strumenti diagnostici a quel tempo in uso e consequenzialmente proponeva un percorso diagnostico-terapeutico (PDT) differenziato e dunque basato sulla stratificazione del rischio di SCA. Negli anni successivi alla pubblicazione, il position paper ANMCO-SIMEU ha avuto ampia diffusione negli ospedali italiani, fungendo da base scientifica per l'elaborazione di PDT interni correlati alle varie realtà ospedaliere italiane.

L'evoluzione e la continua, nonché innovativa, implementazione degli strumenti diagnostici a disposizione in questa categoria di pazienti ha motivato l'attuale documento di consenso. Tale evoluzione passa attraverso: 1) l'introduzione delle troponine ad elevata sensibilità e di nuovi biomarcatori; 2) il recepimento di nuove linee guida europee sulla SCA; 3) l'evoluzione dei test di imaging non invasivo (a riposo e da stress) applicabili al dolore toracico, con un significativo incremento dell'accuratezza diagnostica di alcuni di essi (vedasi ad esempio l'angio-tomografia coronarica); 4) la necessità di introdurre il concetto del "Chest Pain Team", secondo cui più figure professionali devono necessariamente e organicamente interagire in una condivisione di competenze che ottimizza la gestione di questa tipologia di pazienti, riducendo nello stesso momento la percentuale di mancate diagnosi di SCA e un'ospedalizzazione eccessivamente estensiva e dispendiosa di risorse.

Il documento effettua una disamina basata sulle evidenze degli strumenti diagnostici oggi a disposizione per una corretta diagnosi eziologica e propone un PDT differenziato per probabilità di SCA.

2. DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE TORACICO

2.1 Definizione

Si definisce dolore toracico qualsiasi dolore che, anteriormente, si collochi tra la base del naso e l'ombelico, e, posterior-

mente, tra la nuca e la dodicesima vertebra e che non abbia causa traumatica o chiaramente identificabile che lo sottenda⁶.

2.2 Epidemiologia

Negli Stati Uniti più di 5 milioni di persone vengono visitate nei DE ogni anno per dolore toracico acuto, rappresentando circa il 5-9% di tutte le visite di pazienti adulti non legate a ragioni traumatiche. Di questi pazienti la maggioranza non ha una SCA e nella gran parte dei casi l'ECG non è diagnostico. Il costo stimato è superiore a 6 miliardi di dollari⁷⁻⁹.

Una recente pubblicazione basata su un registro svizzero, mostra che dopo i traumi (29%) e il coma (9%), il dolore toracico (6%) e la dispnea (6%) sono le motivazioni più comuni di richiesta di accesso al servizio d'emergenza¹⁰.

Nonostante gli importanti miglioramenti diagnostici e terapeutici nella SCA, vi è preoccupazione che le strategie diagnostiche attuali possano contribuire ad un sovra-trattamento dei pazienti che si presentano con dolore toracico senza evidenza di SCA. Dal 1999 al 2008, l'utilizzo di imaging avanzato nei pazienti con dolore toracico è incrementato del 368%^{9,11}. Questo nel tentativo di evitare diagnosi mancate di SCA.

Si stima che il 25-50% dei pazienti con dolore toracico acuto hanno un ricovero inappropriato, mentre le dimissioni inappropriate raggiungono il 2-8% dei casi. L'erronea dimissione dei pazienti con SCA rappresenta il 20% delle spese medico-legali contro i medici dei DE degli Stati Uniti^{12,13}.

2.3 Eziologia e fisiopatologia

Tra i pazienti non selezionati che si presentano in DE con dolore toracico, la diagnosi di SCA è confermata nel 10-20% dei casi, con riferimento ai dati di un registro multicentrico prospettico relativo a 15 608 pazienti e di una metanalisi relativa ad alcune decine di migliaia di casi^{4,14}.

Stante l'impatto sulla prognosi, di fronte ad un paziente con dolore toracico acuto nel DE, il primo obiettivo è quello di confermare o escludere la presenza di SCA nello spettro clinico di SCA con (SCA-STE) o senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) e angina instabile.

La terza definizione universale dell'infarto miocardico¹⁵ ha previsto 5 tipologie di quadri clinico-patologici. L'infarto di tipo 1 è caratterizzato da rottura, ulcerazione, fissurazione o dissezione di una placca aterosclerotica inducente la formazione di un trombo più o meno occludente in una o più coronarie con il risultato di una riduzione significativa del flusso intraluminale o di un'embolizzazione periferica con conseguente necrosi miocardica; il paziente solitamente è affetto da coronaropatia severamente ostruttiva o anche non ostruttiva (5-20% dei casi). Il tipo 2 è caratterizzato dalla presenza di condizioni diverse dalla coronaropatia aterosclerotica, che interferiscono negativamente sul bilancio richiesta/offerta di ossigeno al miocardio. Tali condizioni includono l'anemia, tachi- o bradiaritmie, la disfunzione endoteliale e lo spasmo coronarico, l'insufficienza respiratoria, l'ipotensione o la severa ipertensione. Anche agenti farmacologici (es. anestetici) o tossine possono provocare questa tipologia di infarto miocardico. Il tipo 3 include i casi di infarto miocardico esitato o esordito con morte improvvisa e in cui non è stato possibile il dosaggio dei biomarker. Il tipo 4 prevede i casi di necrosi post-procedura di rivascularizzazione percutanea (PCI), men-

tre il tipo 5 è riferito a casi di necrosi miocardica post-bypass aortocoronarico (BPAC).

È importante considerare tra le cause di dolore toracico anche condizioni altamente critiche e potenzialmente fatali, quali la patologia aortica acuta, l'embolia polmonare, lo pneumotorace iperteso.

La dissezione aortica e le altre sindromi aortiche acute (ulcera aortica, ematoma intramurale) sono le cause di dolore toracico a mortalità più elevata. La dissezione aortica deve essere considerata non solo nei pazienti con dolore toracico acuto ma anche in quelli con dolore addominale o dorsale, sincope, ipotensione di non definita diagnosi, o segni neurologici focali.

L'embolia polmonare può presentarsi con dolore toracico, dispnea, sincope, emottisi, arresto cardiaco o una combinazione di questi sintomi, i quali possono essere non specifici, per cui vi è la raccomandazione di utilizzare score predittivi clinici, come lo score di Wells (Tabella 1)¹⁶, per definire con maggior accuratezza la probabilità di embolia polmonare.

La pericardite è una delle cause più comuni di dolore toracico e a volte simula la SCA. La diagnosi è sospettata sulla base del contesto clinico (recente sindrome virale), delle caratteristiche del dolore toracico (modificato dalla postura e dal respiro), dall'esame obiettivo (sfregamenti pericardici) e dall'ECG (elevazione diffusa del tratto ST senza reciproco sottoslivellamento, depressione del tratto PR, etc.), dai marcatori di flogosi (proteina C-reattiva, velocità di eritrosedimentazione, conta leucocitaria), dall'ecocardiogramma (versamento pericardico di nuova insorgenza o aggravato) ed evidenza di infiammazione pericardica con altre metodiche di imaging (tomografia computerizzata [TC] e risonanza magnetica).

Tra le cause digestive vi sono spasmo esofageo, esofagite, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, colecistite-pancreatite acuta. Tra le cause pleuro-polmonari le più frequenti sono pneumonite, bronchite, attacco d'asma, pleurite, versamento pleurico, pneumotorace. Tra le cause parietali riportiamo trauma toracico, costochondrite, frattura costale, danno vertebrale o discale a livello cervicale/toracico, radicolopatia, Herpes Zoster. Tra le cause psichiatriche è opportuno riportare l'ansia/depressione. Anche l'uso di cocaina può essere causa di dolore toracico.

Nella Tabella 2 viene riportata una check-list di cause di dolore toracico da tenere sempre in considerazione nella diagnosi differenziale con la SCA^{17,18}.

Tabella 1. Criteri di Wells per la diagnosi di embolia polmonare¹⁶.

Criterio	Punteggio
Segni clinici di TVP	+3
Altre diagnosi differenziali meno probabili	+3
Frequenza cardiaca > 100 b/min	+1.5
Pregressa TVP o TEP	+1.5
Recente (4 settimane) intervento chirurgico, o immobilizzazione >3 giorni	+1.5
Neoplasia	+1
Emottisi	+1

TEP, tromboembolia polmonare; TVP, trombosi venosa profonda. Probabilità clinica: <2 punti: bassa; 2-6 punti: intermedia; ≥6 punti: alta.

Tabella 2. Cause di dolore/discomfort toracico non correlate a sindrome coronarica acuta.

<p>Cardiovascolari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pericardite acuta, versamento pericardico • Miocardite acuta • Severa crisi ipertensiva • Cardiomiopatia da stress (Takotsubo-like syndrome) • Cardiomiopatia ipertrofica, stenosi aortica • Insufficienza ventricolare sinistra acuta • Sindrome aortica acuta (dissezione, ulcera aortica, ematoma intramurale) • Embolia polmonare, infarto polmonare, severa ipertensione polmonare • Contusione cardiaca • Rottura/disfunzione acuta di protesi valvolare biologica o meccanica <p>Non cardiovascolari</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spasmo esofageo, esofagite, reflusso gastroesofageo • Ulcera peptica, colecistite-pancreatite acuta • Pneumonite, bronchite, attacco d'asma • Pleurite, versamento pleurico, pneumotorace • Trauma toracico • Costocondrite, frattura costale • Danno vertebrale o discale a livello cervicale/toracico • Herpes Zoster • Ansia, depressione
--

Modificata da ACCA Clinical Decision-Making Toolkit¹⁸.

3. STRUMENTI DIAGNOSTICI

La dimissione inappropriata dal Pronto Soccorso (PS) di soggetti con dolore toracico, qualora affetti da SCA, comporta il rischio di mortalità a breve termine di circa il 2% (valore ormai costante in letteratura da almeno 20 anni) con importanti responsabilità medico-legali⁵. In uno studio si è osservato che i professionisti più esposti a tali conseguenze sono i medici di medicina generale (32%) – se osservano tali pazienti fuori del PS/dipartimento d'emergenza-accettazione (DEA) – seguiti da internisti (22%) e medici dell'emergenza-urgenza (15%)¹⁹. Può verificarsi una mancata diagnosi di SCA per molteplici ragioni: la non corretta interpretazione dell'ECG, la giovane età del paziente, l'inesperienza del medico, la presentazione atipica sono le cause più comuni²⁰, fino a registrare la mancata esecuzione di un ECG al momento della presentazione in PS/DEA nel 28% dei casi¹⁹. Ma la causa più frequente di errore diagnostico è il non corretto utilizzo degli strumenti disponibili molti dei quali hanno beneficiato di un significativo upgrading negli ultimi 10 anni, contribuendo a una significativa riduzione degli errori diagnostici in questa categoria di pazienti.

3.1 Anamnesi

L'anamnesi del paziente con dolore toracico è di importanza critica nella valutazione iniziale, contestuale alla rapida esecuzione di un ECG. Solo una parte dei pazienti presenta un'obiettivo evidenza ECG riferibile a SCA. In assenza di tali alterazioni ECG, la valutazione anamnestica iniziale serve a suddividere i pazienti in gruppi a minore o maggiore probabilità di SCA. Questo consente di indirizzare correttamente ulteriori test diagnostici.

Il primo punto è la qualificazione del sintomo di presentazione in PS: è importante acquisire l'informazione su epoca di insorgenza, durata e/o persistenza del sintomo alla presentazione in triage. Spesso i pazienti non riferiscono i loro sintomi come "dolore". Per tale motivo è utile indirizzare l'indagine anamnestica verso la descrizione del "fastidio/dolore toracico" o "discomfort" come definito dagli anglosassoni²⁰.

La standardizzazione di questa prima fase del processo diagnostico-terapeutico dovrebbe prevedere la valutazione di una serie di elementi relativi ai fattori di rischio, alla storia precedente e alla sintomatologia di presentazione, considerando le molteplici diagnosi differenziali riportate in Tabella 2. Potrà eventualmente essere utilizzato un questionario anamnestico di supporto (Tabella 3).

Si è detto che il sintomo "dolore" andrebbe considerato nell'accezione più estesa di dolore/discomfort toracico²⁰. Come riportato da un'ampia metanalisi del 2015 di Fanaroff et al.⁴, caratteristiche del dolore/discomfort toracico e sintomi associati possono essere utili per la stratificazione della probabilità, ma non hanno potere diagnostico rilevante (LR+ [positive likelihood ratio] <3 per tutte le caratteristiche valutate e per tutti i sintomi associati).

Il dolore/discomfort toracico distinto in acuto (in atto) o stabile (presente nelle ore precedenti) può essere categorizzato in tipico ed atipico:

- il sintomo *tipico*, descritto come senso di pressione toracica anteriore o posteriore, restringimento intratoracico, senso di "morsa interna", o simile a quello di precedente episodio ischemico, oppure irradiato ad entrambe le braccia, aumenta modestamente la probabilità di SCA (LR+ 1.9-2.6)⁴;
- il sintomo *atipico*, descritto come trafittura, e il dolore di tipo pleuritico o a puntura di spillo, è associato a minore probabilità di SCA (LR+ 0.35-0.61)⁴.

La diaforesi identifica una probabilità leggermente più elevata di SCA (LR+ 1.3-1.4)^{4,21,22}. La presenza di sintomi che traggono beneficio dall'assunzione di nitrati sublinguali o dal riposo non è predittiva per SCA^{23,24}.

Il position paper ANMCO-SIMEU del 2009 riportava un Chest Pain score⁶ per definire tipicità/atipicità dei sintomi. Rilevare la presenza dei classici fattori di rischio per coronaropatia consente di identificare pazienti a rischio nel lungo termine, mentre nella categoria di pazienti con presentazione acuta del sintomo "dolore toracico" essi hanno valore più limitato rispetto ad ECG, caratteristiche del dolore, età e pregressa coronaropatia. Nessuno dei fattori di rischio classici è emerso in studi precedenti come predittore di SCA in caso di dolore toracico acuto senza immediata evidenza ECG²⁵⁻²⁷. L'assenza di tali fattori di rischio, specie nei soggetti più giovani, non deve essere usata per decidere se sia necessario o meno approfondire il processo diagnostico e questo per non sottostimare il rischio di SCA in tali casi²⁶. La atipicità di presentazione è maggiore nei soggetti più anziani, dove la presentazione di dispnea prevale sul sintomo dolore²⁷, nelle donne e nei diabetici^{28,29}. La presenza di arteriopatia periferica o un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica aumentano modestamente la probabilità di SCA (LR+ 2.0-2.7)⁴. Anche un precedente test provocativo positivo ha il significato di più elevata probabilità di SCA (LR+ 3.1)⁴.

Dato che il presente documento considera l'anamnesi per tutte le potenziali cause di dolore/discomfort toracico, è importante tenere in mente una check-list di tutte le possibili

Tabella 3. Questionario anamnestico.**Dolore**

- Sede
 - retrosternale, precordiale, sottomammario
- Tipo
 - oppressivo ["peso"], bruciore, trafittivo
- Irradiazione
 - no irradiazione; braccio sinistro braccio destro
 - entrambi gli arti superiori, mandibola, interscapolare
- Eventi scatenanti (stress emozionali, sforzo fisico, ecc.)
- Durata
 - secondi <10 min >10 min

Un dolore tipico di durata >20 min rende più probabile una diagnosi di IMA.

Sintomatologia associata

- Sudorazione
- Pallore
- Nausea
- Lipotimia o sincope

Valutare equivalenti anginosi

Timing del dolore

- Presente durante la visita in DEA
- Presente nelle ultime 48h
- Presente nelle ultime 2 settimane
- Numero episodi nelle ultime 48h vs storia precedente
- Numero degli episodi nelle ultime 2 settimane

L'accelerazione della clinica nelle ultime 48h indica un rischio elevato. Anche modificazioni in un lasso di tempo maggiore delle classiche 48h, fino a 2 settimane precedenti, possono indicare un'accelerazione.

Precedenti di cardiopatia ischemica/valvolare

- Cardiopatia ischemica documentata (sì, no)
Se sì:
 - IMA annotare l'epoca: anno _ _ _ _ _
 - PTCA: anno _ _ _ _ _
 - BPAC: anno _ _ _ _ _
 - Valvulopatia cardiaca trattata chirurgicamente:
tipo di valvola riparata o sostituita _ _ _ _ _
tipo di protesi _ _ _ _ _
 - Un precedente test provocativo positivo. Anno _ _ _ _ _

Vasculopatia

- Ictus
- Arteriopatia obliterante
- Insufficienza renale
- Pregressa TEA o intervento di chirurgia vascolare (anche percutaneo)

Fattori di rischio cardiovascolari

- Diabete
- Ipercolesterolemia
- Ipertensione
- Fumo
- Familiarità (eventi cardiovascolari maggiori, morte improvvisa o IMA in parenti di primo grado <55 anni se di sesso maschile, <50 anni se di sesso femminile)
- Valutare lo stato di gravidanza o il post-partum (nel sospetto di dissezione coronarica)

BPAC, bypass aortocoronarico; DEA, Dipartimento d'Emergenza-Accettazione; IMA, infarto miocardico acuto; PTCA, angioplastica coronarica transluminale percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; TEA, tromboendoarterectomia.

cause non correlate alla presenza sottostante di SCA e suddivise in "cardiovascolari e non cardiovascolari" (Tabella 2). Nella Tabella 4 vengono schematizzati alcuni aspetti clinico-anamnestici differenziali delle principali cause non coronariche di dolore toracico¹⁷.

Con l'impiego integrato dei dati anamnestici si può arrivare alla stima di una probabilità di SCA in base all'impressione clinica, che in uno studio ha evidenziato una discriminazione superiore a quella dei singoli elementi (LR+ 4.0

Tabella 4. Sintomi e segni differenziali delle principali cause non coronariche di dolore toracico

Esofagite da reflusso, spasmo esofageo	Pirosi. Peggiora in posizione supina, ma anche durante lo sforzo. Causa comune di dolore toracico.
Embolia polmonare	Tachipnea, ipossiemia, ipocapnia. Rx torace: no congestione. Può simulare l'infarto inferiore (sopraslivellamento ST in DII, DIII, aVF). BBD di nuova insorgenza. S1-Q3. Iperventilazione. EGA: ipossiemia e ipocapnia.
Iperventilazione	Sintomo principale: dispnea. Soggetti giovani. PO ₂ normale, PCO ₂ ridotta. Parestesie agli arti, vertigini.
Pneumotorace spontaneo	Sintomo principale dispnea. Auscultazione e Rx torace: reperto tipico. Dolore monolaterale (esordio "a stiletta") e legato ai movimenti respiratori.
Dissezione aortica	Dolore intenso (spesso al torace posteriore) e migrante. Nella dissezione tipo A a volte ostruzione dell'ostio coronarico, più frequente il destro, con segni di STEMI inferiore. Rx torace: a volte allargamento del mediastino. Insufficienza aortica di nuova insorgenza.
Pericardite	Dolore influenzato dalle variazioni di postura e respirazione. Sfregamenti pericardici. Sopraslivellamento ST, diffuso, senza reciproco sottoslivellamento.
Pleurite	Dolore trafittivo durante gli atti respiratori. Tosse sintomo frequente. Rx torace: reperto tipico.
Costo-condrite	Dolorabilità alla palpazione. Dolore influenzato dai movimenti toracici.
Herpes Zooster in fase acuta	ECG non modificato. Lesione cutanea tipica, preceduta da parestesie.
Extrasistolia	Dolore fugace, localizzato nell'area dell'apice.
Ulcera peptica, colecistite, pancreatite	Esame clinico dirimente.
Ansia/depressione	Sensazione continua di pesantezza nel torace. Nessuna relazione con lo sforzo.

BBD, blocco di branca destra; EGA, emogasanalisi; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

per il livello più alto di probabilità, LR+ 0.36 per il livello più basso di probabilità), ma comunque non sufficiente per assumere decisioni riguardo ai percorsi dei pazienti in assenza di ulteriori test³⁰.

Esistono alcuni score che integrano l'anamnesi con l'ECG e con i risultati della prima determinazione di troponina, introdotti inizialmente per la stima della prognosi nella SCA nota: il PURSUIT score³¹, il TIMI risk score³², l'HEART score³³, il GRACE score³⁴. Due di questi score, il TIMI e l'HEART sono stati testati e validati anche a scopo diagnostico dimostrando una buona capacità di discriminazione nei pazienti con dolore toracico e sospetta SCA, attraverso la stratificazione in più livelli di probabilità. In Tabella 5 sono riportati i criteri per il calcolo del TIMI score e dell'HEART score oltre ai diversi livelli di probabilità di SCA in base ai punteggi e la performance diagnostica⁴.

3.2 Esame obiettivo

L'esame obiettivo nei soggetti con discomfort/dolore toracico e sospetta SCA è molto spesso normale o quasi normale. Quando sono presenti segni di compromissione emodinamica o insufficienza cardiaca, questi indicano una prognosi molto severa e la necessità di una rapida diagnosi e trattamento. Tali segni vanno ricercati attentamente perché fortemente condizionanti la prognosi. È anche importante ricercare segni obiettivi che depongono per la genesi non da ischemia miocardica: miocardite,

pericardite, embolia polmonare, stenosi aortica, dissezione aortica (palpazione dei polsi periferici). Altrettanto importanti sono i segni che pongono il sospetto di patologie non cardiache: pneumotorace, polmoniti, malattie muscolo-scheletriche³⁵⁻³⁷. L'intero sistema arterioso va esaminato con accuratezza, data la nota associazione tra malattia vascolare periferica e coronaropatia. Può essere utilizzato, anche in funzione di check-list e modificandolo in base alle proprie esigenze, il report dell'esame obiettivo illustrato in Tabella 6.

Tabella 5. Criteri per il calcolo del TIMI score e dell'HEART score con i diversi livelli di probabilità di sindrome coronarica acuta in base ai punteggi e la performance diagnostica.

TIMI SCORE		
ETÀ	> 65 anni	1
FATTORI DI RISCHIO	≥3 FR	1
CARDIOPATIA ISCHEMICA	nota	1
TERAPIA	ASA	1
EPISODI DI ANGINA	≥2 nelle ultime 24 ore	1
ECG	≥0.5 mm sopra- o sottoslivellamento ST	1
TROPONINA	alterata	1
PROBABILITÀ bassa	0-1	LR+ 0.31 (0.23-0.43)
PROBABILITÀ indeterminata	2	LR+ 0.94 (0.85-1.00)
PROBABILITÀ intermedia	3-4	LR+ 2.4 (2.10-2.70)
PROBABILITÀ alta	5-7	LR+ 6.8 (5.20-8.90)

HEART SCORE		
HISTORY - ANAMNESI		
Storia dolore toracico tipico		2
Storia di Discomfort o Dispnea o dolore toracico sospetto		1
Storia di dolore atipico		0
ECG		
Alterazione significativa con sottoslivellamento ST		2
Aspecifiche alterazioni ripolarizzazione		1
Normale		0
AGE - ETÀ		
≥65 anni		2
>45 - <65 anni		1
≤45 anni		0
RISK FACTORS - FATTORI DI RISCHIO		
≥3 FR, storia di patologia aterosclerotica		2
1-2 FR		1
No FR		0
TROPONIN - TROPONINA		
>3 volte il limite massimo normale		2
tra 1 e 3 volte il limite massimo normale		1
normale		0
PROBABILITÀ bassa	0-3	LR+ 0.20 (0.13-0.30)
PROBABILITÀ indeterminata	4	LR+ 0.79 (0.53-1.20)
PROBABILITÀ intermedia	5-6	LR+ 2.4 0 (1.60-3.60)
PROBABILITÀ alta	7-10	LR+ 13.0 (7.00-24)

Adattata da Fonaroff et al.⁴, Antman et al.³³ e Backus et al.³⁴. LR+, probabilità che il test sia positivo.

Anamnesi ed esame obiettivo Executive summary	
1.	<p>È raccomandata la valutazione anamnestica accurata dei sintomi di presentazione, delle patologie pregresse e dei fattori di rischio, che può essere integrata in una stima della probabilità di patologia.</p> <p>È raccomandato il calcolo e l'impiego degli score di rischio/probabilità (GRACE, TIMI o HEART) che associano i dati anamnestici con i dati relativi all'ECG e al primo dosaggio della troponina.</p> <p>Si consiglia l'uso del questionario anamnestico di cui alla Tabella 3.</p>
2.	<p>È raccomandata la valutazione di base e seriata dei parametri vitali e la ricerca di segni che possano indicare patologie a prognosi severa.</p> <p>Si consiglia l'uso del report predefinito di cui alla Tabella 6.</p>

Tabella 6. Report dell'esame obiettivo.

Parametri vitali	<input type="checkbox"/> FC >100 b/min (.....) <input type="checkbox"/> PA sistolica <90 mmHg (.....) <input type="checkbox"/> Frequenza respiratoria (.....) <input type="checkbox"/> Saturazione di ossigeno (%) (.....)
Esame obiettivo generale	<input type="checkbox"/> Sistema nervoso: ricerca di segni di ictus pregresso o recente <input type="checkbox"/> Collo: presenza di turgore giugulare (aumentata PVC) <input type="checkbox"/> Cianosi periferica <input type="checkbox"/> Torace: <input type="checkbox"/> presenza di rantoli <input type="checkbox"/> ottusità <input type="checkbox"/> broncospasma <input type="checkbox"/> ipofonesi da versamenti <input type="checkbox"/> sfregamenti <input type="checkbox"/> Cuore: <input type="checkbox"/> validità e ritmicità dei toni: <input type="checkbox"/> aritmicità <input type="checkbox"/> presenza di soffi <input type="checkbox"/> Terzo o quarto tono <input type="checkbox"/> Soffio da rigurgito mitralico <input type="checkbox"/> Soffio da rigurgito aortico <input type="checkbox"/> Addome: congestione epatica - soffi vascolari - pulsatilità <input type="checkbox"/> Edemi periferici <input type="checkbox"/> Vasi periferici <input type="checkbox"/> Polsi arteriosi ai 4 arti <input type="checkbox"/> isosfigmia <input type="checkbox"/> anisosfigmia <input type="checkbox"/> Soffi vascolari (.....)

FC, frequenza cardiaca; PA, pressione arteriosa; PVC, pressione venosa centrale.

3.3 Elettrocardiogramma

L'ECG a riposo a 12 derivazioni (ECG12D) rappresenta il primo strumento diagnostico nella valutazione del paziente con dolore toracico. È raccomandata l'esecuzione dell'ECG12D entro 10 min dal primo contatto medico. Ruolo fondamentale dell'ECG12D è l'identificazione dell'ischemia/lesione miocardica ma è noto che esso può rivelarsi normale in un quinto dei pazienti con dolore toracico da SCA³⁸. Alterazioni ischemiche tipiche sono rappresentate da sopra- o sottoslivellamento del tratto ST, persistente o transitorio, o da modificazioni dell'onda T.

1. Dal punto di vista elettrocardiografico, i pazienti colpiti da SCA possono essere suddivisi in due grandi categorie^{39,40}:
2. pazienti con sopralivellamento persistente del tratto ST (o nuova insorgenza di blocco di branca sinistra) e comparsa successiva di onda Q (pazienti con infarto miocardico di tipo 1 classificati come "STEMI" [infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST]) – è generalmente presente un trombo occludente con evoluzione verso ischemia transmurale;
3. pazienti con modifiche ECG diverse dal sopralivellamento del tratto ST – essi rappresentano un sottogruppo eterogeneo in cui coesistono condizioni anatomiche e cliniche diverse, essendo in genere presente un trombo non occludente, spesso associato a circolo collaterale preesistente, a fenomeni di vasocostrizione, a ischemia da discrepanza (infarto miocardico di tipo 2); l'evoluzione è quella dell'angina instabile o della necrosi senza successiva insorgenza di onda Q per prevalente danno subendocardico (pazienti classificati come "NSTEMI" [infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST]).

Per porre diagnosi di STEMI è necessaria la comparsa di nuovo sopralivellamento del tratto ST al punto J in due derivazioni contigue di ≥ 0.1 mV (1.0 mm) in tutte le derivazioni, eccetto V2-V3 dove il sopralivellamento dovrà essere ≥ 0.25 mV (2.5 mm) nei maschi <40 anni, ≥ 0.2 mV (2.0 mm) nei maschi >40 anni, ≥ 0.15 mV (1.5 mm) nelle donne, in assenza di blocco di branca sinistra e di segni di ipertrofia ventricolare sinistra^{41,42}. Sarà indicativa della presenza di SCA tipo STEMI anche la comparsa *de novo* di blocco di branca sinistra, motivo per cui sarà necessario avviare la comparazione con precedenti tracciati⁴².

Per porre la diagnosi di NSTEMI sarà necessaria un'alterazione significativa della troponina. Elementi ECG suggestivi saranno: la comparsa di un nuovo sottoslivellamento orizzontale o discendente ≥ 0.05 mV (0.5 mm) in due derivazioni contigue e/o inversione dell'onda T ≥ 0.1 mV (1 mm) in due derivazioni contigue con R alta o rapporto R/S >1, in assenza di blocco di branca sinistra o segni di ipertrofia ventricolare sinistra^{43,44}.

Per derivazioni contigue si intendono gruppi di derivazioni come quelle anteriori (V1-V6), inferiori (II-III-aVF) o laterali/apicali (I-aVL); derivazioni supplementari come V7-V9 e V3R-V4R riflettono rispettivamente la parete postero-laterale del ventricolo sinistro e la parete libera del ventricolo destro.

Nei pazienti con NSTEMI il danno ischemico interessa la superficie subendocardica della parete muscolare. Non osserveremo mai sopralivellamento del tratto ST ma possono essere presenti onde T alte, simmetriche, tratto ST sottoslivellato, inversione di polarità delle onde T nella sede di ischemia, riduzione dell'ampiezza dell'onda R per almeno il 40%. Ma

ricordiamo che la SCA-NSTE può anche decorrere in assenza di alterazioni ECG.

Solo l'aumento dei marker biochimici di necrosi miocardica distinguerà in questi casi un NSTEMI dall'angina instabile. Nell'NSTEMI l'ECG iniziale consente una stratificazione precoce del rischio. Pazienti con sottoslivellamento del tratto ST hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con ECG non modificato. Il numero di derivazioni coinvolte e l'entità del sottoslivellamento sono indicative dell'estensione dell'ischemia e correlano anch'esse con la prognosi³⁹. Un sottoslivellamento del tratto ST associato a una transitoria sopraelevazione identifica un sottogruppo ad alto rischio. In alcuni pazienti il sottoslivellamento del tratto ST indicativo di NSTEMI può rapidamente trapassare in un sopralivellamento persistente indicativo di STEMI e ciò potrebbe essere sospettato da una rapida evoluzione peggiorativa dei sintomi⁴⁰.

Un'inversione isolata dell'onda T non si associa a prognosi peggiore rispetto a un ECG normale, ma consente una diagnosi e un trattamento più precoce³⁹.

Di fronte ad uno STEMI della parete inferiore, non ci si deve limitare all'esecuzione di un semplice ECG12D ma bisogna anche saper riconoscere l'estensione del danno al ventricolo destro: per tali motivi bisogna sempre esplorare le derivazioni toraciche specifiche V3-4R. Tale raccomandazione è proposta con forza dalle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla SCA-NSTE e STEMI^{39,42}. La compromissione del ventricolo destro rappresenta infatti un evento grave nel significato emodinamico e spinge a terapie avanzate di supporto vitale e di rapida riperfusione.

L'occlusione acuta dell'arteria circonflessa determina necrosi della parete laterale e, in caso di dominanza sinistra, anche dell'apice e della parete posteriore; in tali casi l'ECG12D può rimanere muto e si deve estendere sempre lo studio alle derivazioni precordiali estreme sinistre V7-V9^{39,42}.

La lesione transmurale isolata della parete posteriore (STEMI posteriore) è evento raro ma possibile: in tali casi in V1-V2 l'onda R aumenta di ampiezza (rapporto R/S >1) associandosi a sottoslivellamento del tratto ST in V1-V3. Ciò si verifica come immagine speculare di vettori elettrici proiettati sulla parete anteriore. Tale evidenza simula un evento NSTEMI, con possibile confusione nella stratificazione del rischio ed errore nella scelta della terapia riperfusione più adeguata, ma in realtà è una situazione STEMI equivalente, soprattutto quando è presente una T terminale positiva e vi sia la conferma di V7-V9 positive per sopralivellamento ≥ 1 mV⁴².

Particolare attenzione si deve porre alla lesione critica del tronco comune della coronaria sinistra, evento ad alto rischio per mortalità, aritmie maggiori e scompenso cardiaco acuto, evolutivamente simile alla patologia ostruttiva trivasale a prognosi clinica sfavorevole. Essa si riconosce per un sopralivellamento del tratto ST in aVR più che in V1 ed associato a sottoslivellamento in almeno 8 derivazioni con somma dei voltaggi >12 mm (Figura 1A).

L'ECG osservato inizialmente predice il rischio a breve termine e guida verso tipo e timing di terapia riperfusione e di sostegno alle funzioni vitali⁴³⁻⁴⁶. Il paziente con ECG poco significativo alla prima osservazione presenta una prognosi migliore del paziente a cui si rilevano modifiche dell'onda T e, ancor più, del tratto ST. Tra questi, gli eventi a ST-sopra presentano maggiore mortalità a breve termine, pur con migliore prognosi complessiva a distanza, se confrontati con gli eventi a ST-sotto. È anche evidente che, tante più derivazioni

contigue sono interessate dalle modificazioni morfologiche, tanto più aumenta il rischio per eventi acuti maggiori. L'ECG deve sempre essere registrato entro 10 min dal primo contatto medico di un paziente con dolore toracico non traumatico sospetto per SCA (fast-track)⁴⁷.

I registri documentano che nel 18.5% dei casi l'ECG risulta normale o dubbio alla prima osservazione e che vi è una pur minima percentuale di pazienti con SCA non diagnosticata per ECG sottostimato o mal eseguito³⁸. Pertanto in caso di alta probabilità di SCA in base all'anamnesi si deve sottoporre il paziente al monitoraggio continuo dell'ECG12D oppure all'esecuzione di tracciati seriatati ove il monitoraggio non sia possibile. È obbligatoria l'esecuzione di un tracciato in caso di recidiva o di evoluzione in senso peggiorativo della sintomatologia⁴⁸. Le linee guida ESC³⁹ esaltano l'importanza del monitoraggio continuo a 12 derivazioni, anche dal punto di vista prognostico; è enfatizzata l'importanza di tale monitoraggio al fine di cogliere le modificazioni dinamiche insite nel concetto di instabilità. È possibile che le alterazioni dinamiche del tratto ST abbiano perso parte del loro valore prognostico nell'era attuale della rivascolarizzazione sistemica, ma sicuramente mantengono un importante valore diagnostico, prognostico e nella determinazione del timing della coronarografia.

Fondamentale risulta la comparazione con ECG precedenti in alcune tipologie di pazienti. Sebbene nel caso di presenza di blocco di branca o di ritmo elettrostimolato l'interpretazio-

ne dell'ECG12D sia ritenuta poco significativa o quasi inutile^{39,42}, in alcuni casi possono osservarsi modificazioni, in corso di sintomatologia, chiaramente evidenti nel confronto con precedenti tracciati; tali modificazioni possono talora risultare diagnostiche di ischemia miocardica.

Nel blocco di branca sinistra sarà indice di danno ischemico l'esagerato soprasslivellamento del tratto ST oltre i 5 mm nelle derivazioni precordiali destre e la modificata morfologia dell'onda T in comparazione con precedenti esami (Figura 1B). Allo stesso modo significative modificazioni di ST/T durante dolore toracico in ritmo elettro-condotto potranno essere indicative di ischemia miocardica acuta (Figura 1C).

In casi di necrosi transmurale della parete antero-settale in paziente con blocco di branca destra si noterà caduta dell'onda R in V1-V4 con comparsa di onda Q e contemporaneo soprasslivellamento del tratto ST.

Se durante episodio acuto di dolore toracico onde T precedentemente invertite si positivizzano (fenomeno della pseudonormalizzazione) si conferma il sospetto di ischemia miocardica transmurale. La comparsa di transitorie onde esageratamente alte, monomorfe, per soprasslivellamento RS-T in una o più derivazioni anteriori indica un fenomeno di coronarocostrizione, a volte su stenosi subocclusive (angina variante di Prinzmetal).

La necessità di predisporre una comparazione con precedenti tracciati deve incoraggiare all'utilizzo di sistemi informatizzati per l'archiviazione elettrocardiografica. La creazione

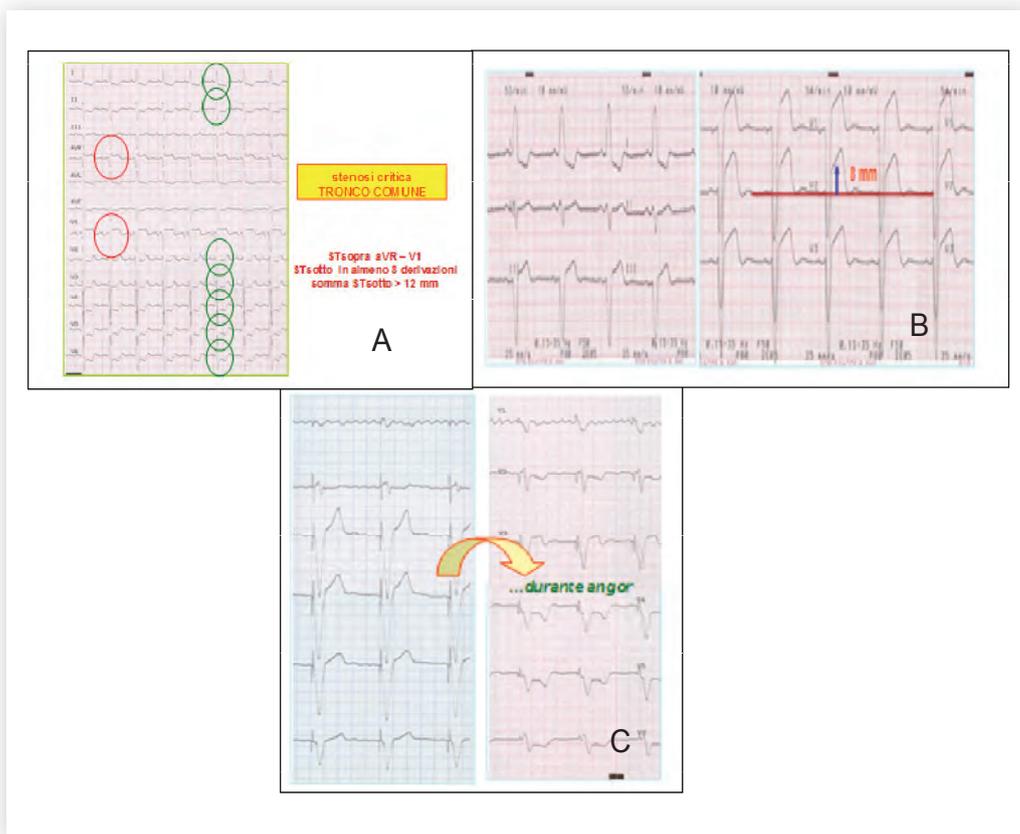


Figura 1. Modificazioni ECG non comuni durante ischemia miocardica acuta. A: stenosi critica del tronco comune della coronaria sinistra; B: esagerato soprasslivellamento del tratto ST >5 mm in V1-V2 in presenza di blocco di branca sinistra e durante dolore toracico; C: significative modificazioni durante dolore toracico in ritmo elettro-condotto. In B e C appare evidente l'utilità del confronto con l'esame precedente.

di una banca dati nazionale per l'elettrocardiografia (Banca del Cuore)⁴⁹ da parte di ANMCO si inquadra in quest'ottica. Il progetto prevede la consegna di una card elettronica personale denominata BancomHeart che consente l'accesso a distanza agli ECG12D, archiviati nel tempo, tramite computer, tablet e smartphone. Caratteristica essenziale di tali banche dati deve essere la facile consultabilità e quindi fruibilità attraverso gli strumenti del web.

Non sempre il tratto ST sopraslivellato rappresenta un indice sicuro per la diagnosi di SCA. In molte condizioni cliniche l'ECG12D può infatti simulare un danno ischemico transmurale non presente: pericardite acuta, preecitazione ventricolare, sindrome di Brugada, ripolarizzazione precoce, disordini elettrolitici. Allo stesso modo merita attenzione la valutazione del dolore toracico nel paziente già colpito da SCA e che presenta aneurisma ventricolare post-ischemico indicato da un possibile tratto ST alto a convessità superiore: sarà dirimente in tal caso il confronto con un precedente tracciato.

In ogni caso la mancata o non corretta lettura dell'ECG, che avviene in circa il 12% dei casi, comporta una mancata terapia con un aumento della mortalità intraospedaliera (7.9 vs 4.9%). Qualora l'ECG12D risultasse normale/non diagnostico, ovvero non "sicuramente ischemico", è auspicabile che l'interpretazione sia condivisa in tempi brevi con un esperto. Si riportano nella Tabella 7 le caratteristiche ECG relative a un pregresso infarto miocardico⁶, di cui bisognerà tener conto nell'avvio del processo di comparazione con precedenti tracciati. Infine l'attenta lettura dell'ECG deve accompagnare il medico di primo soccorso anche nella valutazione delle aritmie più frequenti in corso di dolore toracico critico, siano esse bradicardiche o tachicardiche, e fornire indicazioni circa la terapia più adeguata, farmacologica o elettrica.

Particolare attenzione va posta alla corretta esecuzione dell'ECG. Per la Normativa IEC il segnale ECG diagnostico deve essere acquisito con banda passante equivalente a 0.05-150 Hz per la diagnosi di ischemia, infarto, ecc. Tante altre sono le patologie rilevabili purché sia rispettata la qualità del segnale elettrico che diversamente porta a enormi errori diagnostici, invalidità e possibili conseguenze medico-legali nonché grandi costi indotti. È fondamentale che anche i tracciati di ergometria, Holter, telemetrie e monitor siano sempre conformi ai requisiti di elettrocardiografia diagnostica a 12 derivazioni reali non ricostruite con banda passante da almeno 0.05 Hz fino a 150 Hz. Questi requisiti non devono essere rispettati solo sui simulatori, ma su tutti i tracciati eseguiti a pazienti. Questa banda passante su vari tracciati dei pazienti si deve verificare anche su più tracciati reali nelle procedure di collaudo.

Il segnale ECG diagnostico deve essere acquisito da 10 elettrodi, a 12 derivazioni ECG simultanee, 6 periferiche e 6 precordiali monopolari^{50,51}.

Tabella 7. Pattern elettrocardiografici da pregresso infarto miocardico.

Ogni onda Q nelle derivazioni V2-V3 ≥ 0.02 s o complessi QS nelle derivazioni V2 e V3.

Onde Q ≥ 0.03 s e ≥ 0.1 mV di profondità o complessi QS nelle derivazioni I, II, aVL, aVF; o V4-V6, in 2 derivazioni dei gruppi contigui di derivazioni (I, aVL, V6; V4-V6; II, III, aVF).

Onda R ≥ 0.04 s in V1-V2 e R/S ≥ 1 con una concordante onda T positiva in assenza di difetti di conduzione.

ECG a 12 derivazioni Executive summary	
1.	Un ECG12D in un paziente con dolore toracico deve essere eseguito entro 10 min dal primo contatto medico e immediatamente interpretato da un medico esperto.
2.	Eseguire sempre V3-4R in caso di STEMI inferiore (per definire eventuale lesione della parete libera del ventricolo destro) e V7-V9 in caso di STEMI della parete inferiore e laterale o di sospetto STEMI posteriore (per definire estensione al tessuto miocardico posteriore).
3.	È raccomandata una rapida comparazione con esami precedenti, se possibile con l'utilizzo di sistemi informatici di archiviazione elettronica che consentano una rapida consultazione degli ECG eseguiti nel tempo dal paziente. Tale comparazione è indispensabile in caso di pazienti con blocco di branca, ritmo elettro-stimolato o pregresso infarto miocardico.
4.	Nei casi osservati in Pronto Soccorso, Medicina d'Urgenza o Chest Pain Unit è raccomandato il monitoraggio continuo a 12 derivazioni. In alternativa si dovrà predisporre l'esecuzione di ECG12D seriati.
5.	È raccomandata l'esecuzione di un ECG12D in caso di recidiva o di evoluzione peggiorativa dei sintomi.

3.4 Biomarcatori

I biomarcatori consigliati nel documento ANMCO-SIMEU del 2009⁶ erano le troponine cardiache (cTn) T e I convenzionali, nonché la creatinichinasi-MB e la mioglobina la cui determinazione veniva tuttavia sconsigliata. Lo scenario è nettamente cambiato negli ultimi 5 anni.

3.4.1 Troponine cardiache

Il dosaggio alterato della cTn, del tipo I (cTnI) o T (cTnT), è attualmente considerato, in un contesto clinico suggestivo di ischemia miocardica acuta, lo standard diagnostico di infarto miocardico acuto^{52,53}. La terza definizione universale dell'infarto miocardico¹⁵ considera la elevazione della troponina, con curva tipica, tra gli elementi indispensabili per la diagnosi di infarto miocardico acuto. L'innalzamento della troponina T o I avviene dopo 2-4h dall'inizio dei sintomi.

La vera novità, dal 2009, è data dall'introduzione delle troponine a elevata sensibilità. Si definiscono test di laboratorio a elevata sensibilità analitica per la misura delle troponine I e T i metodi immunometrici che sono in grado di misurare il 99° percentile della popolazione di riferimento con un errore $\leq 10\%$, come raccomandato dalle linee guida nazionali⁵⁴. Tali metodi sono anche in grado di misurare i livelli circolanti delle troponine nella maggioranza dei soggetti adulti normali. I metodi che misurano il 99° percentile della popolazione di riferimento con un errore $< 20\%$ (ma $> 10\%$) si possono utilizzare nella pratica clinica, ma non si devono definire ad elevata sensibilità analitica. I metodi che invece misurano il 99° percentile con un errore $> 20\%$ non devono più essere utilizzati. Il termine ultrasensibile non dovrebbe più essere utilizzato. I valori misurati di troponina I e T devono essere espressi come unità di misura in ng/l.

Le troponine ad alta sensibilità (hs-cTn) hanno spostato in basso il cut-off di normalità da 10 a 100 volte, rendendo più frequente e più precoce la diagnosi di infarto miocardico. Con le "nuove" troponine, il potere predittivo negativo di un singolo test ha raggiunto il 95% e con due test il 100%⁵⁵. Per

la prima volta Weber et al.⁵⁶, nel 2011, confrontarono la cTn convenzionale con la hs-cTn in due coorti differenti di pazienti, una con SCA e l'altra con dolore toracico, per un totale di 2506 pazienti analizzati. In tutti i pazienti veniva eseguito il dosaggio della cTn convenzionale e quello della hs-cTn. Il potere diagnostico della hs-cTn risultò superiore rispetto alla cTn convenzionale e pazienti con cTn negativa risultarono positivi alla hs-cTn, che dimostrò peraltro un potere prognostico indipendente per mortalità significativamente superiore rispetto alla cTn fino a quel momento utilizzata. Questa e altre simili investigazioni, oltre al lavoro di Saenger et al.⁵⁷, decretarono l'introduzione della hs-cTn nella pratica clinica del management del dolore toracico, anche se la più bassa specificità di questo nuovo assay comportava un maggior numero di falsi positivi⁵⁸. Cullen et al.⁵⁹ hanno dimostrato che in pazienti con dolore toracico l'utilizzo di due determinazioni di hs-cTnI (0 e 2h) e TIMI risk score poteva selezionare, in solo 2h, pazienti a basso rischio (hs-cTnI normale e TIMI risk score 0 e ≤ 1) che non presentavano eventi cardiovascolari maggiori a 30 giorni. Quindi la hs-cTn ha dimostrato di poter modificare il PDT del paziente con dolore toracico. Le linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE³⁹ raccomandano l'uso della hs-cTn.

Il pattern cinetico della hs-cTn è differente rispetto alla cTn convenzionale cosicché è necessario rivedere il timing delle misurazioni. La positività della hs-cTn è molto più precoce rispetto a quella convenzionale e vi è evidenza⁶⁰ che con l'utilizzo della stessa è possibile escludere un infarto miocardico entro 3h dalla registrazione al triage, con una sensibilità e un valore predittivo negativo pari a circa il 100%, riducendosi così notevolmente il tempo di osservazione del paziente.

Ma un concetto essenziale, oggi molto dibattuto, è che l'incremento delle troponine circolanti non è solo indice di infarto miocardico acuto ma esprime genericamente la presenza di un danno miocardico da cause diverse. Un aumento della cTn, indice di danno del cardiomiocita, condiziona sia la diagnosi che le scelte gestionali e terapeutiche e possiede in ogni caso una indipendente rilevanza prognostica, anche in contesti clinici diversi dalle SCA in cui è frequente un suo aumento. Tali contesti sono riportati nella Tabella 8. Quest'ultima evenienza è progressivamente aumentata negli ultimi anni, in seguito alla maggiore sensibilità analitica dei metodi di misura della cTn che però, presentando nel contempo una minore specificità, causano un elevato e crescente numero di casi di falsi positivi, provocando ricadute in termini di inappropriatezza e spreco di risorse⁶¹. Di conseguenza si sottolinea come il rilievo di cTn elevata non deve mai da solo indicare il PDT per SCA nei pazienti con dolore toracico.

Un'elevazione dinamica della cTn oltre il 99° percentile della popolazione di riferimento indica un danno miocardico, quando il coefficiente di variazione della metodica sia inferiore al 10%⁵².

È determinante conoscere i sistemi di dosaggio utilizzati nel proprio laboratorio, considerando i limiti legati alla variabilità e alle caratteristiche demografiche delle popolazioni esaminate, spesso dissimili dalla popolazione di riferimento considerata nella validazione del test. Di recente è stato riportato che la definizione dei valori decisionali per i metodi analitici disponibili non sono biologicamente equivalenti provocando limitazioni diagnostiche non lievi specie per la cTnI, esposta ad una maggiore variabilità dei valori di riferimento (più metodiche e ditte distributrici) rispetto alla cTnT (piattaforme diagnostiche diverse ma distribuita da un unico vendor). Infine i

Tabella 8. Aumento della troponina per cause differenti dall'ischemia miocardica.

Cardiovascolari
Tachiaritmie
Scoppio cardiaco acuto
Crisi ipertensive
Mio-pericardite
Dissezione aortica
Malattie infiltrative/da accumulo
Embolia polmonare
Episodi neurologici acuti (ictus o emorragia subaracnoidea)
Contusione/trauma cardiaco/toracico
Procedure cardiache: CVE, ablazione, BEM
Sistemiche
Distress respiratorio/broncopolmonite
Disidratazione/cachessia
Malattie sistemiche (febbre/sepsi/shock/ustioni)
Ipo- ed ipertiroidismo
Postoperatorio
Anemia severa/sanguinamenti gastrointestinali
Uso di farmaci cardiotoxici
Insufficienza renale
Sport di resistenza prolungati
Rabdomiolisi
Analitiche
Scarsa performance della piattaforma analitica
Errori di calibrazione-problemi di diluizione
Limitazioni legate al prelievo: anticorpi eterofili
Sostanze interferenti (fibrina)

BEM, biopsia endomiocardica; CVE, cardioversione elettrica.

metodi point-of-care che utilizzano troponine convenzionali, anche se più rapidi nel fornire i valori (15-20 min, rispetto ai 60-90 min richiesti in media da un laboratorio centralizzato), hanno una sensibilità analitica inferiore e un rischio elevato di misconoscere elevazioni/variazioni limitate di cTn⁵³.

In pazienti con infarto miocardico acuto i livelli di troponina aumentano rapidamente (solitamente dopo 1h in caso di hs-cTn) dall'insorgenza dei sintomi e persistono elevati per diversi giorni⁵³.

Il "reference change value" delle hs-cTn è più basso e quindi risulterà ridotta la "zona grigia" di indeterminatezza e più attendibile la variazione ottenuta nel dosaggio successivo, a breve distanza dal primo (3h). Tutto ciò ha determinato una profonda revisione dei protocolli di misurazione, in quanto la positività della hs-cTn è molto più precoce rispetto a quella convenzionale e vi è evidenza^{53,60} che con l'utilizzo della hs-cTn è possibile escludere un infarto miocardico entro 3h dalla registrazione al triage, con una sensibilità e un valore predittivo negativo pari a circa il 100%, riducendosi così notevolmente il tempo di osservazione del paziente e facilitando i processi di "rule in" e "rule out" in PS^{60,61}.

L'algoritmo 0-3h attualmente risulta essere lo standard attuale di riferimento per le hs-cTn⁶, considerato tale dalle linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE³⁹. Tuttavia di recente è stato validato e proposto un algoritmo alternativo di più breve durata con valutazione 0/1h, basato su un minore e più sensibile cut-off comparato con quello pari al 99° percentile (6 ng/l)^{61,62}. Quest'ultimo algoritmo è basato sul fatto che

la hs-cTn è una variabile continua e la probabilità di infarto aumenta con l'aumento dei suoi valori. Inoltre, quest'ultimo algoritmo si basa sull'assunzione che precoci variazioni assolute dei livelli ad 1h possono essere utilizzate come surrogati per variazioni a 3h e 6h e garantire un valore diagnostico incrementale del protocollo⁶³. Questo protocollo, validato dalle linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE³⁹, si è rivelato utile specie nelle procedure di "rule out", garantendo un'affidabile dimissione precoce⁶³ nei pazienti a basso rischio con troponina negativa e può essere proponibile adottando però modelli di gestione concordati con il proprio PS e volti soprattutto ad accelerare i tempi di attesa, limitando il sovraccollamento.

3.4.1.1 ALGORITMO 0-3H PER L'USO DELLA HS-CtN IN PAZIENTI CON DOLORE TORACICO³⁹ (Figura 2)

Troponina all'ammissione (T0) abnormemente elevata (>5 volte il valore di normalità) in un contesto clinico-strumentale suggestivo di ischemia miocardica: diagnosi di SCA certa.

Troponina all'ammissione (T0) >99° percentile: eseguire un prelievo (T1) dopo 3h; un ulteriore campione a 6h può essere considerato opzionale. Interpretazione: l'analisi cinetica risulta suggestiva per necrosi miocardica se l'incremento delle concentrazioni nel prelievo effettuato dopo 3h (T1) è $\geq 50\%$ rispetto al valore basale (T0). Se ciò non si verifica: passare a un work-out di diagnosi differenziali.

Troponina all'ammissione (T0) <99° percentile: eseguire un secondo prelievo (T1) dopo 3h solo se il sintomo è insorto da meno di 6h.

Se il sintomo è insorto da >6h e il paziente è asintomatico, ha un GRACE score <140 e può essere esclusa una diagnosi differenziale, si può pensare alla dimissione dopo eventuale

test provocativo che potrà essere previsto anche entro pochi giorni dalla dimissione, come si dirà di seguito. Interpretazione: l'analisi cinetica deve essere considerata suggestiva per necrosi miocardica se la concentrazione di troponina nel prelievo eventualmente effettuato dopo 3h (T1) risulta >99° percentile ed inoltre l'incremento è pari al 50% o più rispetto al valore basale (T0).

3.4.1.2 ALGORITMO 0-1H PER L'USO DELLA HS-CtN IN PAZIENTI CON DOLORE TORACICO

Tale nuovo algoritmo, proposto per la prima volta dalle linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE³⁹, è riportato nella Figura 3.

3.4.1.3 ALGORITMO 0-6H PER L'USO DELLA CtN IN PAZIENTI CON DOLORE TORACICO

Per il "rule out" dell'infarto acuto del miocardio, la determinazione della cTn misurata con metodi di ultima generazione, ma non ad elevata sensibilità, dovrebbe essere effettuata al tempo 0 (arrivo in PS) e dopo 6h (considerando, tuttavia, anche la determinazione a 3h per non perdere il picco della curva). Se tutti i valori riscontrati sono $\leq 99^{\circ}$ percentile e la variazione di concentrazione è <50% (al di sotto del 99° percentile) il paziente può essere dimesso⁶⁴.

Se il sintomo è insorto da >6h e il paziente è asintomatico, ha un GRACE score <140 e può essere esclusa una diagnosi differenziale, si può pensare alla dimissione dopo eventuale test provocativo che potrà essere previsto anche entro pochi giorni dalla dimissione, come si dirà di seguito.

Anche utilizzando hs-cTn, ma con test non validati direttamente per gli algoritmi 0-1h e 0-3h, è opportuno considerare l'applicazione dell'algoritmo 0-6h.

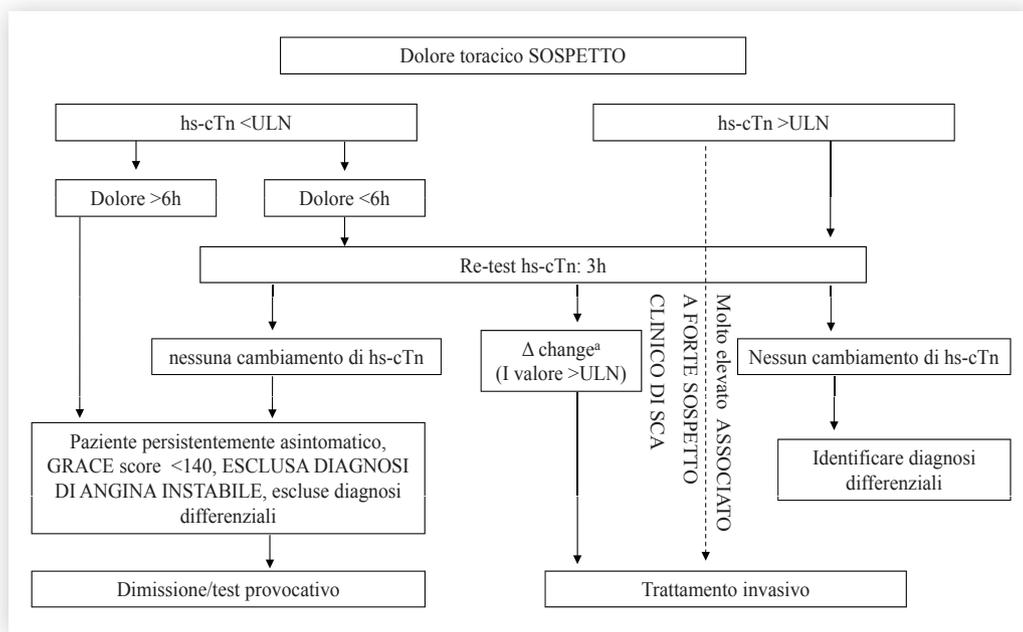


Figura 2. Algoritmo troponina ad alta sensibilità 0-3h.

GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; hs-cTn, troponina ad alta sensibilità; SCA, sindrome coronarica acuta; ULN, limite superiore della norma, pari al 99° percentile del valore di riferimento nei soggetti sani di controllo.

^ain base al test. Per valori molto elevati di hs-cTn si intende un rialzo dei valori di oltre 5 volte il limite superiore della norma.

Riadattata da Roffi et al.³⁹.

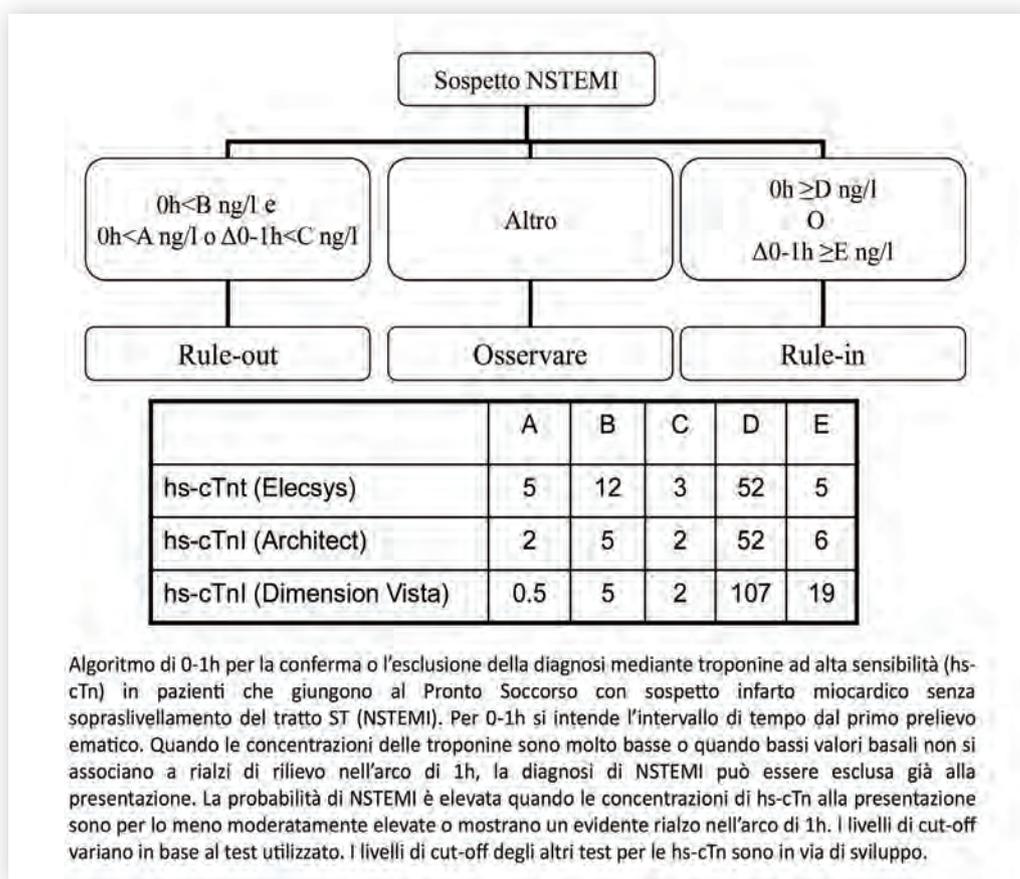


Figura 3. Algoritmo 0-1h per la conferma o l'esclusione della diagnosi mediante dosaggio della troponina ad alta sensibilità.

3.4.2 Nuovi biomarcatori

Tra i nuovi biomarcatori la copeptina sembra possedere la miglior rilevanza scientifica⁶⁵⁻⁷¹. Essa costituisce il frammento C-terminale del pro-ormone della vasopressina secreto dalla ghiandola pituitaria ed è in grado di quantificare il livello di stress endogeno che caratterizza molte condizioni cliniche tra cui l'infarto miocardico⁶⁵. L'incremento rapido del livello di stress endogeno all'esordio della SCA fa sì che la copeptina divenga immediatamente positiva già all'inizio dei sintomi, quindi al primo prelievo ematico. È quindi sufficiente una sola determinazione di copeptina che deve essere utilizzata sempre in combinazione con la troponina (*dual-marker strategy*)⁶⁷. In sostanza, essa può essere usata come valore aggiunto per consolidare la negatività della troponina convenzionale a T0 nel "rule out" dell'infarto miocardico. Il paziente dimissibile dopo il primo prelievo ematico è quindi quello troponina-negativo e copeptina-negativo (<10 pmol/l). Questa combinazione ha un elevato potere predittivo negativo di infarto miocardico (prossimo al 100%) e consente di evitare ulteriori determinazioni della troponina accelerando notevolmente i tempi di gestione. In tutti gli altri casi (positività isolata di copeptina o troponina o di entrambi) è richiesta una seconda determinazione della troponina per completare il processo di "rule in/rule out". L'utilizzo della copeptina è consigliato a supporto della troponina convenzionale quando non è disponibile un assay per la hs-cTn. Tuttavia può essere utilizzata anche per il "rule out" precoce della SCA in combinazione con la hs-cTn^{70,71}.

Biomarcatori <i>Executive summary</i>	
1.	È raccomandato l'uso della hs-cTn.
2.	L'algoritmo 0-3h è quello raccomandato con uso di hs-cTn validata specificamente.
3.	La troponina è lo standard diagnostico per l'infarto miocardico, ma occorre considerare che può essere elevata anche in altre condizioni cliniche e il suo isolato aumento non permette la diagnosi di infarto essendo considerato solo un marker di danno miocardico.
4.	Valori stabili o inconsistenti variazioni di troponina in assenza variazioni dinamiche della sua concentrazione plasmatica (ascesa/discisa con descrizione di una curva cinetica) non sono un marker di SCA.
5.	È indispensabile una collaborazione operativa con il proprio laboratorio d'analisi e la conoscenza del metodo diagnostico (assay) utilizzato.
6.	La cTn aumenta nell'insufficienza renale severa (più la cTnT che la cTnI). Usare un cut-off più elevato basato sui livelli di velocità di filtrazione glomerulare stimata per una più accurata diagnosi di infarto miocardico/SCA-NSTE in pazienti con insufficienza renale terminale ⁷² .

3.5 Valutazione integrata del quadro clinico, elettrocardiogramma e biomarcatori

Le linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE e questo documento raccomandano un'integrazione tra quadro clinico di presentazione (anamnesi/sintomi/esame obiettivo), ECG12D e biomarcatori nella formulazione di una diagnosi di SCA¹⁴. È importante che la troponina sia indicata come parametro quantitativo, ammettendo che più alto è il suo valore iniziale, più è probabile la diagnosi di SCA. Se questi tre parametri non sono sufficienti a dirimere il quadro clinico, l'esame ecocardiografico può essere utile a identificare patologie cardiovascolari non ischemiche o anche la stessa SCA attraverso le alterazioni della cinesia parietale regionale del ventricolo sinistro, soprattutto se eseguito durante sintomi.

3.6 Test da sforzo

Algoritmi clinici e di laboratorio possono identificare pazienti che, presentandosi in PS per dolore toracico, potrebbero essere ulteriormente stratificati tramite test provocativi: si tratta di pazienti che, per minime o nulle modifiche dell'ECG12D, marcatori biologici non alterati e per anamnesi, vengono considerati a bassa probabilità di SCA e a basso rischio per eventi acuti maggiori.

Nei pazienti che non presentano controindicazioni cardiache o extracardiache al test o alterazioni dell'ECG12D di base, un test da sforzo massimale negativo per ischemia inducibile può evitare ricoveri inappropriati e consentire la dimissione del paziente direttamente dall'Osservazione Breve Intensiva (OBI)⁷⁴. In alcuni casi, il test da sforzo potrà essere previsto anche entro pochi giorni dalla dimissione.

Il test ergometrico (treadmill o cicloergometro) dovrebbe eseguirsi con paziente asintomatico da almeno 12h e in assenza di segni di insufficienza cardiaca da almeno 48h. Se il test provocativo dovesse risultare negativo il paziente può essere direttamente dimesso e considerato a basso rischio⁷⁴.

L'ECG da sforzo non deve essere eseguito se: 1) sono state rilevate nuove anomalie all'ECG12D; 2) se i livelli dei biomarcatori risultano patologici; 3) se il dolore toracico è persistente o in peggioramento; 4) se la probabilità di rischio per SCA (angina instabile) è veramente alta. Tuttavia l'ECG da sforzo non presenta elevata specificità o sensibilità. False risposte possono ottenersi in caso di blocchi di branca o di ritmi elettro-condotti e ridotta specificità di risultato è previsto in caso di pregresso infarto miocardico. Tuttavia uno studio ha documentato un elevato valore predittivo negativo (99%) e un'elevata sicurezza in una popolazione con prevalenza di malattia del 5%⁷⁵. Peraltro la comparsa di angina o modifiche del tratto ST a basso carico di lavoro classifica il paziente ad alta probabilità di malattia coronarica critica⁷⁶. Attenzione anche alle condizioni nelle quali si sviluppa, durante sforzo, sottoslivellamento del tratto ST non ischemico per varie cause quali stenosi aortica e/o ipertensione arteriosa sistemica con ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza valvolare severa e sovraccarico emodinamico di volume, anemia critica, disionie non corrette e somministrazione di digitale.

Si può concludere asserendo che, in assenza di controindicazioni cardiache o extracardiache al test e di alterazioni morfologiche all'ECG12D pre-test che rendano non valutabile la ripolarizzazione ventricolare, un test da sforzo massimale negativo per ischemia inducibile (purché sia raggiunto un carico lavorativo di almeno 6 METS o l'85% della frequenza cardiaca massimale prevista per l'età) appare in grado di evita-

re ricoveri inappropriati e consente la dimissione del paziente con elevato grado di sicurezza¹⁷. Nei pazienti che non raggiungono questi criteri il test è da considerarsi non conclusivo, con necessità di ulteriori test. L'indicazione ad eventuale stress imaging è riservata al gruppo di pazienti con ECG non interpretabile, inabili all'esercizio fisico o in quelli con test da sforzo non conclusivo.

3.7 Test di imaging non invasivo

3.7.1 Radiografia del torace

La radiografia standard del torace è un esame strumentale eseguito di frequente in area critica a pazienti che si presentano per dolore toracico. Viene generalmente eseguita per confermare il sospetto clinico e obiettivo di patologia non cardiaca o di patologia cardiaca non ischemica che esordisce con dolore toracico⁷⁷. La radiografia standard del torace non ha un ruolo ben definito nel paziente con dolore toracico a bassa probabilità di SCA e a basso rischio per eventi acuti maggiori e, per la sua minima sensibilità, non viene compresa nei percorsi diagnostici "fast-track" riservati alle gravi patologie.

Le linee guida ESC sulla dissezione aortica includono la radiografia del torace tra i test diagnostici⁷⁸. Nella dissezione aortica si può osservare dilatazione del vaso o slargamento del mediastino; nell'embolia polmonare i segni radiografici compaiono solo se massiva; nella patologia pleurica (pneumotorace, versamento) la radiografia ha un ruolo maggiore anche se l'attendibilità diagnostica è correlata con l'estensione della raccolta aerea e con il volume del versamento; nel versamento pericardico di grande volume si può osservare aumento globale delle dimensioni dell'ombra cardiaca e riduzione del disegno vascolare polmonare in caso di tamponamento. Lo slargamento o la deviazione del mediastino possono sottintendere patologie non cardiache, di frequente accompagnate da dolore toracico, quali pneumomediastino, diverticoli esofagei o ernie diaframmatiche.

Se possibile l'esame standard del torace dovrebbe essere eseguito in modo convenzionale, in due proiezioni e non con apparecchi portatili che forniscono informazioni meno accurate. È anche importante il posizionamento del paziente: con paziente supino si possono infatti sottostimare sia il versamento pleurico (per la sua raccolta nel cavo costo-vertebrale) sia lo pneumotorace (per la raccolta dell'aria in posizione parasternale e paracardiaca anteriormente). In tali casi sarà utile eseguire un esame ecografico del torace, tecnica dotata di alta specificità e sensibilità (>90%)⁷⁹. È inoltre auspicabile la disponibilità di radiografie precedenti per utile confronto in caso di incertezze diagnostiche.

3.7.2 Ecocardiografia a riposo

L'esecuzione di un'ecocardiografia in ambiente di PS in tempi rapidi era fortemente raccomandato nel position paper ANMCO-SIMEU del 2009⁶, soprattutto nei casi con dolore toracico in atto, ECG12D non diagnostico ed instabilità emodinamica. Nel contempo, lo stesso documento parlava di limiti nella diagnosi ecocardiografica di ischemia miocardica, i quali sarebbero legati a più fattori: a) scarsa sensibilità quando il dolore è cessato o l'area interessata è di ridotta estensione; b) asinergie preesistenti; c) esperienza dell'operatore. In un contesto, quale il dolore toracico, in cui l'utilizzo dell'ecocardiografia a riposo è estremamente diffuso nella maggior parte delle strutture ospedaliere italiane, il quesito è: cosa ricercare e a quale scopo? Negli anni successivi al 2009, numerosi

sono stati i lavori pubblicati in cui viene incoraggiato l'utilizzo seriato della valutazione della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro in pazienti con ECG12D negativo e biomarker negativi, in quanto in grado di slantizzare quadri di ischemia, soprattutto se vi è una lesione colpevole ("culprit") sull'arteria circonflessa^{80,81}. Le ultime linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE³⁹ assegnano all'ecocardiografia un ruolo essenziale nella diagnosi di ischemia miocardica acuta, in quanto in grado di rilevare alterazioni cinetiche regionali della parete del ventricolo sinistro (ipocinesia, acinesia), soprattutto durante sintomi. È ormai noto come tali alterazioni siano molto precoci e precedano le modificazioni dell'ECG e dei biomarcatori. Le stesse linee guida³⁹ affermano che l'ecocardiografia è essenziale nella diagnosi differenziale soprattutto quando trattasi di cause cardiovascolari non coronariche (dissezione aortica, miocardite-pericardite, disfunzione protesica, ecc.). I limiti reali dell'ecocardiografia nel contesto di pazienti con dolore toracico risiedono: 1) nella variabilità inter/intra-osservatore che caratterizza la valutazione "visual" della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro; 2) nell'esperienza dell'operatore; 3) nella finestra acustica del torace a volte non ottimale; 4) nella presenza di alterazioni della cinesi parietale regionale preesistenti.

In un recente articolo di Trambaiolo⁸² sull'utilizzo dei test di imaging non invasivi nella valutazione del dolore toracico, si consiglia di parlare di ultrasuoni e non di ecocardiografia. Potremmo chiamarla una sorta di "critical ultrasound R-evolution" e cioè un'ecografia, in paziente critico, effettuata non per "organo" (cuore, rene, colecisti, ecc.) ma per "problema" (dolore toracico, instabilità emodinamica, dispnea, ecc.) eseguita da un cardiologo ma anche da un medico d'urgenza o da un rianimatore. A partire da questo presupposto si comprende quanto possa essere vasto il ruolo della metodica^{83,84} se la utilizziamo come un prolungamento dell'esame obiettivo di un paziente critico. Lo sviluppo di nuovi format di training da parte della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC) aventi per tema l'ecocardiografia nel contesto dell'emergenza-urgenza⁸⁵ conferma questo tipo di tendenza, già ampiamente sviluppata nell'ambito della SIMEU⁸⁶.

Così oggi l'ecocardiografia può essere utilizzata per indagare non solo il dolore toracico, ma anche la dispnea, l'attacco ischemico transitorio/ictus per le fonti cardioemboliche, l'ipotensione, la sincope, ecc.⁸⁷.

Si riportano, brevemente, i vari scenari, classicamente dominati dal dolore toracico, in cui l'ecocardiografia può avere un ruolo essenziale⁸²:

- SCA-STE: prima di una rivascolarizzazione (farmacologica/meccanica) c'è sempre tempo per un esame ecocardiografico per escludere una complicanza meccanica (disfunzione di papillare, rottura di cuore, ecc.), oppure per dare il giusto peso ad un sopraslivellamento del tratto ST diffuso senza magari alterazioni regionali della cinetica ventricolare sinistra (pericardio) evitando un esame invasivo inutile non scevro da rischi procedurali; la procedura non deve tuttavia ritardare il timing della PCI primaria;
- SCA-NSTE: la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione >30% o <30%) identifica due tipi di pazienti molto diversi in termini gestionali;
- dolore toracico: in caso di ECG non diagnostico la valutazione "visual" della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro alla ricerca di ipocinesie, acinesie o discinesie può risultare determinante per la diagnosi^{80,81,88}; l'ecocar-

diogramma è significativamente utile anche per escludere embolia polmonare, pericardite/versamento pericardico, dissezione aortica, disfunzione protesica, stenosi aortica, cardiomiopia ipertrofica;

- instabilità emodinamica: per escludere le cause cardiovascolari⁸⁸.

Soprattutto sulla diagnosi ecocardiografica di infarto miocardico acuto vi è tuttora un acceso dibattito²⁰. In un lavoro su pazienti con dolore toracico osservati in una Chest Pain Unit a conduzione cardiologica, Parato et al.⁸⁰ hanno dimostrato l'utilità della valutazione ecocardiografica seriatata della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro nella diagnosi di infarto miocardico acuto quando ancora ECG12D e troponina risultavano negativi. Gli stessi autori consigliavano di implementare il percorso diagnostico della Chest Pain Unit con un monitoraggio ecocardiografico seriato della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro, considerato che il timing di ogni valutazione oscilla tra 2 e 4 min. Molti altri lavori pubblicati insistono sulle limitazioni e una scarsa efficacia della metodica in questa categoria di pazienti^{20,89,90}.

Il riscontro della combinazione tra negatività della tropoina e una normale cinetica regionale del ventricolo sinistro all'ecocardiogramma, sia in presenza che in assenza di alterazioni ECG dubbie, è un utile strumento per la decisione di dimettere il paziente dal PS con relativa sicurezza⁹¹.

Il frequente ricorso all'ecocardiografia nel dipartimento d'emergenza-urgenza si deve alla sua facilità di utilizzo e alla sua riproducibilità direttamente a letto del paziente, associata a un rapporto costo-efficacia sicuramente favorevole e a una maggiore conseguente appropriatezza nel richiedere una consulenza specialistica e/o proporre un ricovero o una procedura invasiva.

Per tali motivi si raccomanda fortemente l'utilizzo e la disponibilità di un ecocardiografo nelle Chest Pain Unit, nelle OBI del PS o in Medicina d'Urgenza per la valutazione dei pazienti con dolore toracico.

3.7.3 Ecocardiografia da stress

L'ecocardiografia da stress è una metodica utilizzata per la diagnosi, stratificazione del rischio e la prognosi nei pazienti con coronaropatia nota o sospetta⁹². L'ecocardiografia da stress si avvale di vari stressor che possono essere distinti tra farmacologici inotropi (dobutamina) o vasodilatatori (dipiridamolo, adenosina) e non farmacologici; l'esercizio fisico è lo stressor più fisiologico e quindi più utilizzato e raccomandato in letteratura⁹². La valutazione è basata sulle modificazioni della cinetica regionale del ventricolo sinistro durante stress rispetto al basale e talora il test è associato alla valutazione della riserva di flusso coronarico su arteria discendente anteriore con adenosina. Alcuni autori italiani hanno sottolineato il concetto dell'utilità della valutazione della riserva di flusso coronarico durante eco-stress soprattutto in pazienti con blocco di branca sinistra⁹³.

In pazienti con dolore toracico l'eco-stress è indicato se l'ECG12D è negativo, dubbio o non interpretabile, la cTn è negativa o dubbia e i sintomi sono cessati da almeno 12h. In tali casi esso ha un'accuratezza diagnostica superiore al test ergometrico con ECG⁹⁴. Numerosi studi hanno decretato che un eco-stress negativo (sia con stressor fisico che farmacologico) assume un elevato potere predittivo negativo e si associa ad un outcome favorevole, dimostrando peraltro un valore prognostico superiore al test ergometrico con ECG⁹⁵⁻⁹⁷. Può essere

eseguito pre-dimissione o anche post-dimissione ma in tempi brevi (entro pochi giorni)³⁹. Altri studi clinici hanno dimostrato che un eco-stress negativo per ischemia miocardica inducibile con stressor farmacologico o fisico assegna una prognosi favorevole con un rischio di evento cardiaco <1% per anno⁹⁸, inserendo di fatto il paziente in una classe a basso rischio.

Tale metodica rappresenta un valido aiuto nel decision-making di indirizzare o meno il paziente verso una strategia invasiva/interventistica. Anche per questa metodica, operatore-dipendente, è richiesta un'adeguata esperienza e competenza che, come suggerito dalle maggiori Società Scientifiche europee ed americane si ottiene con l'esecuzione e refertazione di >100 esami/anno^{96,99}.

3.7.4 Ecocardiografia con contrasto e strain imaging

L'ecocardiografia con contrasto, nel contesto di pazienti con dolore toracico, ha una duplice finalità: 1) consentire un enhancement del bordo endocardico nella fase di opacificazione ventricolare, migliorando significativamente la valutazione della cinetica regionale; 2) consentire una valutazione della perfusione miocardica. Negli ultimi anni gli studi di Gaibazzi et al.^{100,101} hanno ormai consolidato l'utilità di tale procedura in pazienti con sospetta malattia coronarica.

L'utilizzo del contrasto, attraverso l'enhancement del bordo endocardico, incrementa inoltre la sensibilità dell'eco-stress, migliorando la valutazione di tutti i segmenti parietali del ventricolo sinistro soprattutto in pazienti con scadenti finestre acustiche^{101,102}.

Per la prima volta anche lo strain imaging derivante dall'ecocardiografia bidimensionale speckle-tracking viene menzionato dalle linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE³⁹ come possibile ausilio per rilevare alterazioni della funzione sistolica regionale e globale del ventricolo sinistro in corso di ischemia miocardica acuta.

Diversi autori hanno proposto l'impiego di tale metodica in pazienti con dolore toracico. Dahlslett et al.¹⁰³ hanno trovato che il *global longitudinal strain* (GLS) aveva un ottimo potere predittivo positivo (74%) e negativo (94%) nella diagnosi di coronaropatia critica in pazienti con dolore toracico in DE. Schroeder et al.¹⁰⁴ hanno invece evidenziato che il *global circumferential strain*, con un cut-off del 21%, aveva una sensibilità pari all'87% e una specificità del 76% nel differenziare tra dolore da ischemia miocardica e non. Tuttavia Norum et al.¹⁰⁵, in una revisione sistematica della letteratura, hanno trovato solo una modesta accuratezza diagnostica per il GLS nel predire stenosi coronarica critica in pazienti con dolore toracico acuto o cronico. Un'accuratezza superiore era riscontrabile quando veniva usato il *regional peak systolic strain* durante ecocardiografia da stress.

3.7.5 Tomografia computerizzata coronarica multistrato

Le evoluzioni tecnologiche recenti hanno permesso alla TC coronarica di inserirsi legittimamente nell'arsenale diagnostico della malattia coronarica. In particolare, l'introduzione degli apparecchi ad almeno 64 file di detectori ha consentito, nell'identificazione delle stenosi emodinamicamente significative (>50%), di unire ad un già elevato valore predittivo negativo (>90%) anche un netto miglioramento in termini di valore predittivo positivo e specificità¹⁰⁶. Per raggiungere tali risultati, tuttavia, la metodica va riservata ad una popolazione estremamente selezionata. Diventa pertanto fondamentale conoscere le controindicazioni all'esame (Tabella 9).

Tabella 9. Controindicazioni alla tomografia computerizzata coronarica multistrato.

- Aritmie cardiache: ritmo non sinusale, frequenti battiti ectopici (extrasistoli), fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare
- FC elevata >85 b/min, nonostante terapia medica (FC ottimale <65 b/min)
- Dispnea con impossibilità a mantenere un'adeguata apnea inspiratoria (circa 5-10 s)
- Insufficienza renale, GFR <30 ml/min/1.73 m²
- Stato di gravidanza
- Allergia nota al mezzo di contrasto organo-iodato
- Proteinuria
- Gammopatia monoclonale
- Peso corporeo >150 kg, BMI >40 kg/m²

BMI, indice di massa corporea; FC, frequenza cardiaca; GFR, velocità di filtrazione glomerulare.

La presenza di diffuse calcificazioni coronariche può costituire una controindicazione all'esame TC per due motivi: da un lato un calcium score >600 è associato ad un'elevata probabilità pre test di stenosi coronarica significativa; dall'altro, le apposizioni calcifiche parietali possono severamente limitare la valutazione del lume coronarico e quindi la quantificazione della stenosi. L'indicazione più accettata per la TC coronarica è l'esclusione della malattia coronarica in pazienti con una probabilità pre test da bassa a intermedia, definita come compresa tra il 20% e il 70%¹⁰⁷. Questo gruppo include anche i pazienti con quadro non conclusivo dopo l'esecuzione di test da sforzo o con angina atipica¹⁰⁸. Infatti, pazienti con un'elevata probabilità pre test di malattia coronarica (>70%, per esempio con angina tipica, fattori di rischio e test da sforzo positivo) non dovrebbero essere sottoposti in prima istanza a TC coronarica, sia per l'elevata probabilità di dover eseguire comunque una coronarografia, sia perché il valore predittivo negativo della TC coronarica in questa popolazione ad alto rischio risulta ridotto, rendendo di fatto meno affidabile un esame TC negativo. D'altro canto, il valore predittivo positivo è piuttosto basso in pazienti con probabilità pre test di malattia coronarica <20% ed i reperti TC porterebbero ad un elevato numero di coronarografie non necessarie. In generale, la TC coronarica può trovare indicazione in tutti quei casi in cui il quadro clinico e strumentale non sia sufficiente a porre indicazione diretta ad un esame coronarografico. Nella gestione del dolore toracico in PS è ampiamente riconosciuta come auspicabile la disponibilità di una metodica diagnostica in grado, nei casi di dolore toracico non rapidamente inquadrabile con i più comuni strumenti diagnostici (ECG, biomarcatori, emogasanalisi, radiografia del torace), di escludere la presenza di condizioni cliniche potenzialmente evolutive e fatali quali la SCA, la dissezione aortica e la tromboembolia polmonare^{109,110}. Per questo la possibilità di eseguire un "triple rule out" con un unico test diagnostico ha evidenti vantaggi clinici in un contesto di medicina d'urgenza: diagnosi rapida e accurata, contenimento dei costi nella dimissione di casi che avrebbero altrimenti richiesto un iter più o meno complesso ed invasivo, identificazione di diagnosi alternative^{111,112}.

In tale contesto è fondamentale la selezione della popolazione candidata allo studio: il paziente ideale dovrebbe avere segni o sintomi riferibili ad una patologia coronarica o ad un'altra causa di dolore toracico, in assenza di alterazioni dei biomarcatori o di specifiche alterazioni ECG e rientrare nella categoria di rischio basso-intermedio di malattia coronarica.

Andrebbbero esclusi i pazienti portatori di stent o sottoposti a BPAC, quelli aritmici, non in grado di mantenere l'apnea o con funzionalità renale ridotta e infine quelli con estese calcificazioni coronariche note o ragionevolmente prevedibili per età e/o fattori di rischio. Tuttavia, i dati derivanti dalle prime esperienze cliniche necessitano di essere a tutt'oggi confermate da ampi trial: ciò rende il "triple rule out" un'indicazione attualmente piuttosto discussa. Inoltre, l'utilizzo estensivo della TC coronarica nella valutazione del dolore toracico acuto pone complesse problematiche sia di tipo organizzativo che di training, nonché di controllo qualità interno: ciò è tanto più importante in considerazione dell'esposizione a radiazioni ionizzanti e mezzo di contrasto iodato per via endovenosa¹⁰⁶.

Gli studi ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography)^{111,113} hanno confrontato la TC coronarica con la valutazione standard nella gestione di pazienti con dolore toracico. Il ROMICAT-II¹¹¹, in una coorte di 1000 pazienti con dolore toracico in DE, ha operato un confronto diretto tra approccio standard e TC coronarica, trovando che la TC migliorava il processo decisionale riducendo la permanenza in ospedale, ma esitava anche in un aumento del "downstreaming testing", dell'esposizione a radiazioni e dei costi di cura. Non vi sono a oggi certezze sulla reale utilità della TC coronarica negli algoritmi decisionali del dolore toracico acuto.

3.7.6 Risonanza magnetica cardiaca

I notevoli progressi compiuti in anni recenti sia dal punto di vista tecnologico che metodologico hanno finalmente reso la risonanza magnetica cardiaca (RMC) una metodica diagnostica accurata ed affidabile per l'impiego clinico in ambito cardiologico. Le indicazioni all'impiego della RMC nella pratica clinica sono in costante aumento, anche se la scarsa disponibilità di apparecchiature e di operatori esperti rappresenta ancora un freno al pieno sfruttamento delle sue notevoli potenzialità diagnostiche.

L'impiego della RMC nel contesto di pazienti con dolore toracico è riferito quasi esclusivamente all'esame da stress farmacologico (dobutamina). Lo studio della perfusione miocardica con RMC si basa sulla revisione della serie di immagini ottenute durante il primo passaggio di un bolo di mezzo di contrasto (gadolinio) attraverso le camere cardiache. Eventuali aree miocardiche con ridotta riserva coronarica dimostreranno, nelle immagini ottenute durante stress farmacologico, un enhancement di segnale ritardato ed attenuato rispetto al miocardio circostante (area di ipoperfusione). Fondamentale nell'interpretazione di uno studio di perfusione miocardica durante stress farmacologico è il confronto con le immagini di perfusione ottenute a riposo e con quelle di enhancement tardivo¹¹⁴. Ciò consente sia la distinzione tra la presenza di ischemia inducibile e le pregresse aree di necrosi miocardica, che il riconoscimento di eventuali artefatti. Questi ultimi sono rappresentati, più frequentemente, dai così detti "dark-rim artifacts" che tipicamente appaiono come linee scure subendocardiche all'interfaccia tra sangue e miocardio. Svariati fattori come l'effetto volume-parziale (eccessivo spessore di fetta), la suscettibilità magnetica indotta dal gadolinio (eccessiva concentrazione di mezzo di contrasto), il movimento cardiaco (frequenza cardiaca eccessiva o irregolare), ma soprattutto la bassa risoluzione spaziale possono contribuire alla produzione di questi artefatti, che devono essere riconosciuti e distinti dai veri difetti di perfusione. La valutazione delle immagini di

enhancement tardivo (*late gadolinium enhancement* o LGE) prevede il riconoscimento e la descrizione di eventuali aree miocardiche di accumulo patologico di mezzo di contrasto in sede ventricolare. La distribuzione delle aree di enhancement tardivo può presentarsi con diversi pattern, generalmente descritti come subendocardico, intramiocardico, subepicardico o transmurale. Tipicamente, la pregressa necrosi ischemica si presenta con una o più aree di enhancement ad interessamento subendocardico/transmurale distribuite secondo il territorio di distribuzione di uno o più vasi coronarici. In pazienti con cardiopatia ischemica, ciascuno dei segmenti ventricolari viene analizzato descrivendo la presenza e l'estensione delle aree di enhancement tardivo in termini di trasмуральità (suddivisione in 4 categorie: 0%; <25%; 26-50%; 51-75%; >75%). Immagini di angio-RMC di qualità diagnostica sono ottenute in maniera incostante nel singolo paziente e, in genere, consentono l'identificazione di eventuali stenosi significative (>50%) limitatamente ai tratti prossimali e medi dei vasi coronarici epicardici maggiori^{115,116}.

Nella ricerca di ischemia inducibile sia lo studio della funzione sistolica che la valutazione della perfusione miocardica durante stress hanno mostrato di avere livelli di accuratezza diagnostica e fattibilità non inferiori a quelli delle metodiche tradizionali. Il vantaggio principale della RMC nei confronti dell'ecocardiografia è rappresentato dalla mancata dipendenza dalla qualità della finestra di imaging, con conseguente impatto positivo sulla fattibilità. Nei confronti della tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), invece, la RMC può godere di più elevati valori di risoluzione spaziale (2-3 vs 10 mm). Effettivamente, studi condotti sia in modelli animali che in pazienti con sospetta cardiopatia ischemica hanno documentato la maggiore capacità della RMC con tecnica dell'enhancement tardivo di visualizzare anche piccole aree di necrosi miocardica o pregressi infarti a coinvolgimento subendocardico che invece spesso sfuggono all'imaging con SPECT. Studi basati sull'impiego combinato delle diverse tecniche di RMC, sebbene limitati nelle dimensioni delle popolazioni studiate, mostrano la possibilità di ottenere un'accuratezza diagnostica complessiva prossima al 90% nell'identificare pazienti con malattia coronarica angiograficamente significativa. Una metanalisi¹¹⁶, riguardante 37 studi di RMC con l'inclusione di 2191 pazienti con malattia coronarica nota o sospetta, ha riportato valori di sensibilità e specificità rispettivamente dell'83% e dell'86% considerando la tecnica stress cine e del 91% e 81% con tecnica stress di perfusione. Sulla base di queste informazioni, le più recenti linee guida europee per la rivascolarizzazione miocardica riportano per la RMC da stress un livello di raccomandazione IA in pazienti sintomatici e con probabilità pre-test intermedia di malattia coronarica ostruttiva, e assegnano una classe di raccomandazione IIB all'angio-RMC nella valutazione di pazienti sintomatici valutati per malattia coronarica ostruttiva¹¹⁷. I dati disponibili riguardanti il significato prognostico delle informazioni ricavabili da uno studio di RMC in pazienti con cardiopatia ischemica sono ancora relativamente limitati e prodotti in studi monocentrici. Considerati nel loro complesso, gli studi fin qui pubblicati con RMC da stress sia con tecnica cine che con tecnica di perfusione sembrano indicare un elevato valore predittivo negativo nell'identificare, in caso di studio negativo, pazienti a basso rischio per eventi cardiovascolari avversi.

Nel triage del dolore toracico la RMC, coniugando perfusione coronarica e cinetica parietale, potrebbe trovare indicazione

in pazienti che si presentano senza modifiche ECG e senza incremento della troponina, con la possibilità di ottenere in breve tempo una diagnosi differenziale tra ischemia coronarica acuta o pregressa (LGE subendocardico), o una diagnosi differenziale con altra patologia cardiaca quale miocardite (LGE subepicardico) o sindrome di Takotsubo. Peraltro non sono ad oggi disponibili evidenze sull'accuratezza e sull'impatto della RMC nella gestione dei pazienti con dolore toracico acuto.

3.7.7 Test di medicina nucleare

La SPECT è ampiamente utilizzata per valutare la perfusione del tessuto miocardico, l'esistenza o l'estensione di un danno miocardico e il suo impatto funzionale. L'esame viene prescritto per:

- sospetto di malattia coronarica;
- angina atipica, in pazienti con ECG da sforzo non eseguibile o dubbio;
- valutazione della riserva coronarica in pazienti con cardiopatia ischemica;
- follow-up a seguito di BPAC o PCI.

Per i punti a) e b), la SPECT viene ancora oggi utilizzata in pazienti che accedono al triage di un DE per dolore toracico. Nello studio PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain)¹¹⁸ i "nuke-tests" sono stati quelli più utilizzati nel braccio test funzionali (67% vs 22% degli eco-stress e 10% dei test ergometrici). Quindi trattati di test di largo utilizzo in tutto il mondo (soprattutto in Europa) in pazienti con dolore toracico. Lo stressor più frequente nel PROMISE¹¹⁰ era l'esercizio fisico.

Rispetto alla coronarografia infatti questo tipo di esame vede l'irrorazione del tessuto (al contrario della coronarografia che visualizza il grado di stenosi dei vasi, quadro che non sempre correla col deficit perfusorio). L'analisi SPECT con tallio è migliore dell'imaging planare e la metodica semi-quantitativa è migliore dell'analisi visiva. La tipologia di tracciante sembra invece non influenzare in modo significativo i risultati della metodica, ma l'uso di quelli tecneziati da migliori risultati in pazienti obesi o con mammelle voluminose in quanto forniscono: risoluzione migliore, maggior numero di conteggi e minore attenuazione rispetto al tallio. Con le metodiche "gated" è possibile analizzare vari parametri come la cinetica cardiaca e lo spessore della parete nelle varie fasi del ciclo cardiaco. Alterazioni dello spessore possono far pensare a un infarto o a quadri come il miocardio stordito. Nel caso di infarto tali parametri non variano nell'acquisizione a riposo. I movimenti rilevati con la tecnica gated sono correlabili con quelli rilevabili dall'ecocardiografia. Anche la severità della malattia del paziente può influenzare l'esito dell'esame: il numero di vasi alterati influenza i risultati. La sensibilità infatti cresce all'aumentare del numero di vasi coinvolti da circa l'85% al 95% se sono coinvolti tutti e tre i rami principali. Anche l'entità della stenosi è critica nel determinare la positività. Se la stenosi è severa il test è positivo in oltre il 70% dei casi. I vasi più spesso riconosciuti come stenotici sono la discendente anteriore e la coronaria destra all'analisi visiva; mentre la metodica semi-quantitativa funziona meglio per la destra e la circonflessa. Indici di malattia trivasale sono, oltre ai deficit diffusi alle aree coinvolte, anche la captazione polmonare del radiofarmaco e l'ingrandimento transitorio del lume ventricolare sinistro¹¹⁹. Tuttavia l'esame andrebbe riservato a quei pazienti che accedono per dolore toracico suggestivo di malattia

coronarica, ma in assenza di significative alterazioni all'ECG o di alterazioni dei biomarcatori, con la possibilità di poter individuare pazienti ad alto rischio, ovvero quelli con difetti di perfusione reversibili rispetto a pazienti che non hanno difetti di perfusione o hanno difetti di perfusione irreversibili come da pregressa necrosi¹²⁰⁻¹²².

3.7.8 Il confronto tra test anatomici e funzionali

Lo studio PROMISE¹¹⁸ è stato il primo a operare una reale comparazione tra test anatomici (TC coronarica multistrato) e funzionali (nuke-tests, eco-stress, test ergometrico) in pazienti con dolore toracico e sospetta malattia coronarica. L'ipotesi primaria dello studio era che gli eventi cardiaci (combinazione di morte da qualsiasi causa, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile e complicanze maggiori periprocedurali) a 2 anni di follow-up sarebbero stati inferiori nel gruppo TC rispetto al gruppo test funzionali. Lo studio, che ha arruolato 5000 pazienti per ogni braccio, è in questo senso negativo (nessuna differenza per gli outcome predeterminati), legittimando pienamente e, secondo molti inaspettatamente, i test funzionali nella diagnostica iniziale dei pazienti sintomatici per sospetta malattia coronarica. In sostanza lo studio ha riabilitato il comportamento clinico da sempre praticato (e suggerito dalle linee guida), prima che la grande novità della TC coronarica rendesse possibile l'imaging coronarico multistrato. Si può concordare con Gaibazzi et al.¹²³ nel dire che i test funzionali non raggiungeranno mai l'accuratezza diagnostica della TC multistrato coronarica se confrontati con il gold standard "coronarografia", anch'esso anatomico, ma la loro capacità di stratificare i pazienti in base alla presenza e quantità di ischemia reversibile li pone concettualmente ad un livello superiore di utilità rispetto ad un test anatomico come la TC coronarica. Il PROMISE ne conferma la validità nel management dei pazienti con dolore toracico, riconoscendo apparentemente alla TC multistrato coronarica un ruolo di possibile alternativa.

3.7.9 L'appropriatezza nell'uso dei test di imaging nel paziente con dolore toracico

Il documento "2015 ACR/ACC/AHA/AATS/ACEP/ASNC/NA-SCI/SAEM/SCCT/SCMR/SCPC/SNMMI/STR/STS Appropriate Utilization of Cardiovascular Imaging in Emergency Department Patients With Chest Pain"¹²⁴ fornisce indicazioni per un corretto e appropriato utilizzo dei test di imaging nei pazienti con dolore toracico. Il documento valuta l'appropriatezza dei test sulla base di 4 "entry points" diagnostici: 1) sospetta SCA; 2) sospetto embolismo polmonare; 3) sospetta sindrome aortica acuta; 4) pazienti in cui non è possibile stabilire una diagnosi probabile. Il grading di appropriatezza è espresso come A = appropriato, M = potenzialmente appropriato, R = raramente appropriato.

Nella Tabella 10 viene riportata una analisi dell'appropriatezza degli esami ultrasonografici nel dolore toracico confrontata con quanto riportato nel documento sopra menzionato ma anche con le linee guida europee ed americane sulle singole patologie a esordio con dolore toracico.

4. PROPOSTA DI PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO INTRAOSPEDALIERO

Le varie forme di SCA costituiscono la causa prevalente di dolore toracico rispetto ad altre patologie con prognosi severa, dette anche le "big five": dissezione aortica, embolia

Tabella 10. Appropriattezza dei test ultrasonografici nel dolore toracico.

Appropriattezza nell'uso di esami ultrasonografici	ACR/ACC/AHA/AATS/ACEP/ASNC/NASCI/SAEM/ SCCT/SCMR/SCPC/SNMMI/STR/STS 2015	ASE 2013 (Pericardio) 2015 (Aorta)	ESC 2014 (Aorta, EP) 2015 (SCA, SAA)	ANMCO/SIMEU 2016
SCA-STEMI (HUS)	R		A	A
SCA certa (HUS)	R/M		A	A
SCA probabile (HUS)	M		A	A
SCA possibile (HUS)	R/M		A	A
EP bassa probabilità e DD- (CUS)	R		R	R
EP no bassa probabilità o DD+ (CUS)	M/A		M/A	A
EP no bassa probabilità o DD+ (HUS)			M/A	A
SAA possibile/probabile (HUS)	M	M	A	A
Pericardite possibile/probabile (HUS)	A	A	A	A
Pnx possibile/probabile (TUS)				A
Dolore toracico indifferenziato (HUS)				A

CUS, ecografia compressiva venosa; DD, D-dimero; EP, embolia polmonare; HUS, ecografia cardiovascolare; Pnx, pneumotorace; SAA, sindrome aortica acuta; SCA, sindrome coronarica acuta; TUS, ecografia toracica.

A, indagini appropriate; M, indagini di appropriatezza intermedia o controversa; R, indagini raramente appropriate; O, indagini non indicate.

polmonare, pneumotorace spontaneo, rottura di esofago. Il PDT per il dolore toracico, pertanto, sin dal triage, ha le seguenti finalità:

- a) identificare i pazienti con elevata probabilità di SCA (STEMI, NSTEMI, angina instabile) con l'obiettivo di assicurare prima possibile la riperfusione nello STEMI e iniziare il percorso specialistico adeguato per l'NSTEMI e l'angina instabile;
- b) identificare le altre patologie di origine non coronarica che richiedono interventi terapeutici in emergenza/urgenza;
- c) valutare la probabilità di SCA nei pazienti con dolore toracico senza causa evidente e con ECG12D non diagnostico o normale alla valutazione iniziale.

La finalità di cui al punto a) può raggiungersi con il semplice strumento dell'ECG. Quando, all'ECG12D di ammissione, la diagnosi di SCA-STE è definita, diviene necessario attivare PDT che prevedono la PCI primaria, secondo le linee guida specifiche⁴² e la strutturazione delle reti cardiologiche proprie di ogni realtà territoriale.

Lo stesso dicasi per la SCA-NSTE che necessita di ricovero in unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) e di una gestione per cui si rimanda alle specifiche linee guida³⁹.

In ogni modo, l'organizzazione di tali percorsi riguardanti le SCA va oltre lo scopo del presente documento, rimandando a linee guida specifiche nonché al documento di consenso Federazione Italiana di Cardiologia-Società Italiana di Cardiologia Invasiva sulle reti redatto nel 2005 con i successivi aggiornamenti¹²⁵.

Il sottogruppo di pazienti con dolore toracico sospetto per SCA, ma senza segni ECG certi di ischemia miocardica acuta e/o elevazione iniziale diagnostica dei biomarcatori, è quello che presenta le maggiori difficoltà ai fini decisionali. Questi pazienti devono avere un percorso ben definito, consistente nell'osservazione clinica in PS o, preferibilmente, in OBI, con ECG12D seriati o monitoraggio continuo dell'ECG12D e controllo dei biomarcatori. Se il periodo di osservazione è negativo, in relazione ai sintomi, all'ECG e al risultato dei biomarcatori di necrosi, dopo 6-12h (massimo 24h) dall'arrivo in ospedale, può essere indicato eseguire un test provocativo di

ischemia, secondo modalità definite localmente. Alternativamente, se durante il periodo di osservazione compaiono alterazioni clinico-strumentali indicative di ischemia miocardica, i pazienti devono iniziare un percorso specialistico cardiologico, come sopra indicato, o, in assenza temporanea di reattività cardiologica, devono essere monitorati clinicamente e strumentalmente, nonché trattati, in Medicina d'Urgenza (in conformità ad un protocollo di intesa fra le diverse strutture).

I pazienti che hanno dolore toracico protratto e persistente con ECG12D non diagnostico al momento della prima valutazione in PS, devono essere avviati a un percorso valutativo urgente, che può prevedere la consulenza cardiologica e la possibilità di utilizzo di strumenti quali l'esame ecocardiografico, la TC (nel sospetto di dissezione aortica o embolia polmonare) ed eventualmente la coronarografia urgente.

Si riporta una proposta strutturata di PDT suddivisa per step.

4.1 Step 1: Triage

In PS il triage, processo decisionale infermieristico complesso e dinamico, fatto di azioni consequenziali e valutazioni, attraverso l'attribuzione di un codice colore di priorità clinica al sintomo "dolore toracico", stabilisce i tempi e le modalità di accesso del paziente alla visita medica e al PDT intraospedaliero.

Le fasi dell'attività di triage sono: la valutazione sulla porta, la raccolta dei dati mirata, un breve esame fisico con la valutazione dei parametri vitali, l'esecuzione dell'ECG, l'assegnazione del codice colore di priorità, la rivalutazione. Tutto ciò costituisce l'avvio del PDT intraospedaliero^{126,127}.

L'infermiere, attraverso la caratterizzazione del dolore toracico e la raccolta dei fattori di rischio, stabilisce un'iniziale stratificazione e la probabilità pre-test di SCA²⁰.

Oltre alla "valutazione sulla porta", esame visivo dell'aspetto generale del paziente per cogliere la compromissione delle funzioni vitali "A" (airway), "B" (breathing), "C" (circulation), "D" (disability), l'infermiere, durante la "raccolta dati mirata", interroga il paziente in merito alle patologie di cui è portatore, alle terapie che assume a domicilio, alle caratteristiche del dolore e ai fattori di rischio coronarico. La caratterizzazione e la descrizione del sintomo (sede, intensità, modalità di insorgenza, durata, persistenza, eventuale irradiazione), con i

sintomi associati (sincope, presincope, dispnea, sudorazione) sono estremamente importanti per indirizzare l'orientamento sulle possibili cause e apparati coinvolti.

Al triage si considera "toracico" tutto ciò che è compreso tra una linea immaginaria che passa per la mandibola e una linea trasversale che passa dall'ombelico anteriormente, tra la regione nucale e la dodicesima vertebra dorsale posteriormente. Tale zona anatomica funzionale immaginaria delimita infatti la sintomatologia clinica della maggior parte delle patologie minacciose per la vita comprese nelle "big five".

I fattori di rischio cardiovascolare quali fumo, familiarità per evento cardiovascolare (familiari di primo grado <60 anni per gli uomini, <55 anni per le donne), età > 40 anni, ipertensione, dislipidemia/obesità, storia di cardiopatia ischemica, pregresso ictus/attacco ischemico transitorio, diabete, storia di arteriopatia periferica, un pregresso test provocativo positivo aumentano la priorità al triage^{4,127}.

Fattori di rischio aggiuntivi, quali uso di cocaina, sostanze d'abuso e sostanze stimolanti, particolare etnia (migranti da paesi asiatici quali India, Pakistan, Bangladesh, Sri Lanka, Filippine)¹²⁸, recente trombosi venosa profonda, devono essere considerati in aggiunta a quelli cardiovascolari¹²⁷.

L'infermiere esegue un "breve esame obiettivo" mirato alla rilevazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, SpO₂), valuta la simmetria dei polsi, usa la scala del dolore per valutarne tempo ed intensità, valuta lo stato della cute (cianosi, pallore, sudorazione, marezzeria, edemi), esegue l'ECG (entro 10 min dall'arrivo in PS)⁴², attribuisce il codice colore di triage.

I codici colore attualmente in uso in Italia sono: *Rosso* (molto critico, priorità massima, pazienti con compromissione delle funzioni vitali, accesso immediato alle cure), *Giallo* (mediamente critico, priorità intermedia, accesso entro 10-15 min), *Verde* (poco critico, priorità bassa, prestazione differibile, accesso entro 30-60 min) e *Bianco* (non critico, paziente non urgente, accesso entro 60-120 min)¹²⁹.

In recenti documenti pubblicati a livello nazionale concernenti l'assetto organizzativo futuro del triage prendono in considerazione per il futuro 5 livelli di priorità, con un'asse-

gnazione numerica che vedrà nel codice 1 il livello con più alta priorità e nel 5 quello con più basso livello di priorità¹²⁶.

4.1.1 Sintesi operativa al triage

Le fasi del triage sono 6: la valutazione sulla porta, la raccolta mirata dei dati clinico-anamnestici, un breve esame obiettivo con la valutazione dei parametri vitali, l'esecuzione dell'ECG, l'assegnazione del codice colore di priorità, la rivalutazione.

- L'infermiere di triage deve eseguire un ECG12D entro 10 min dall'arrivo del paziente, affinché si individui il prima possibile la SCA con alterazioni del tratto ST/T.
- L'infermiere di triage, attraverso la caratterizzazione del dolore e la raccolta dell'anamnesi anche mirata ai fattori di rischio coronarico, stabilisce un'iniziale stratificazione e probabilità pre-test di SCA.
- Segue un breve esame obiettivo mirato alla rilevazione dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea, SpO₂).
- Alla fine si procede con l'attribuzione del codice colore di triage. Si attribuisce il codice *rosso* al dolore toracico con alterazioni o perdita di una delle funzioni vitali in cui l'ECG mostra alterazione del tratto ST. Si attribuisce il codice *giallo* al dolore toracico tipico, in atto o di recente insorgenza, o al dolore toracico in storia di cardiopatia ischemica, o al dolore toracico in atto o insorto da <6h, in persona con ≥40 anni in presenza di fattori a rischio. Si attribuisce il codice *verde* al dolore toracico con caratteristiche di atipicità, in persona con età <40 anni, insorto da >6h, senza fattori a rischio, ECG normale. Nell'attribuzione del codice colore al dolore toracico non è previsto il codice bianco.
- La rivalutazione è uno step essenziale: dopo 10 min per il codice giallo e dopo 30 min per il codice verde.

4.2 Step 2: La sala visita del Pronto Soccorso

Nella sala visita del PS il medico dell'emergenza deve valutare prioritariamente le funzioni vitali del paziente: A (*airways*), B (*breathing*), C (*circulation*); in caso di compromissione di almeno una delle funzioni vitali, gli sforzi iniziali devono concentrarsi sulla stabilizzazione clinica, prima ancora della valutazione diagnostica.

Triage Executive summary		
Fasi	Azioni	Timing
1. Valutazione sulla porta	Valutazione tipologia del sintomo	Immediata
2. Raccolta mirata dei dati clinico-anamnestici	Registrazione dei dati. Eventuale compilazione del questionario anamnestico (Tabella 3)	Entro 10 min
3. Esecuzione dell'ECG12D	Considerare esecuzione di V3R-4R e V7-9; acquisizione del referto	Entro 10 min, immediatamente se il dolore è presente
4. Breve esame obiettivo per la valutazione dei parametri vitali	Compilazione del report dei parametri vitali (Tabella 6)	
5. Assegnazione codice di colore di priorità	Per la modalità di assegnazione vedi testo	Dopo le fasi 1, 2, 3
6. Rivalutazione	Codici Gialli Codici Verdi	⇒ Dopo 10 min ⇒ Dopo 30 min

Nel caso in cui il paziente non richieda immediati interventi di emergenza, il medico di PS imposterà il percorso decisionale sulla base della probabilità che il sintomo sia di origine coronarica, patologia più frequente tra quelle a rischio per la vita, oppure sia di origine tromboembolica polmonare, vascolare arteriosa, miocardio-pericardica, pleuro-polmonare, utilizzando gli strumenti dell'anamnesi, dell'esame obiettivo, dell'ECG12D (già eseguito al triage) e degli esami ematochimici.

Il primo passaggio in sala visita riguarda l'accesso venoso per incannulazione di vena periferica. Successivamente, nei pazienti con dolore toracico, l'anamnesi è cruciale nel determinare la causa dei sintomi e la stratificazione del rischio⁹¹.

Sebbene i fattori di rischio cardiovascolare siano espressione di aumentata probabilità che a lungo termine si verifichi un evento coronarico, essi non sono generalmente utili nell'identificazione della SCA in paziente con dolore toracico acuto⁷. Tuttavia si è visto che nei pazienti con età <40 anni, la presenza di un elevato numero di fattori rischio (≥ 4) aumenta la probabilità di SCA di 20 volte rispetto a chi non presenta fattori di rischio¹³⁰. Il medico acquisirà i dati raccolti al triage, integrando l'anamnesi a seconda dei casi.

La raccolta anamnestica è fondamentale nell'inquadramento dei pazienti con sospetta SCA perché fornisce gli elementi per effettuare una stratificazione del rischio in quei casi, ad esempio, in cui l'ECG non è modificato in modo significativo e il quadro clinico-strumentale va valutato sulla base di un calcolo della probabilità pre-test. La presenza di fattori di rischio cardiovascolare come l'età avanzata (>70 anni), la familiarità per cardiopatia ischemica, il diabete, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'insufficienza renale aumentano, infatti, la probabilità di NSTEMI, così come pure una storia pregressa di cardiopatia ischemica, di vasculopatia arteriosa periferica o un precedente test provocativo positivo^{4,39}.

È molto importante, inoltre, valutare la tipicità dei sintomi. Si ricorda, infatti, che la diagnosi di angina è esclusivamente clinica ed è pertanto fondamentale che il medico ponga al paziente domande chiare e precise per verificare quanto il sintomo riferito sia tipico, tenendo in considerazione anche la capacità di esprimersi del paziente, l'eventuale "barriera linguistica" e la soglia del dolore del paziente. Il dolore anginoso tipico è caratterizzato da un senso di pesantezza, di oppressione precordiale (spesso non si tratta di un vero e proprio dolore)³⁹. Se al paziente si pone la domanda "prova dolore al petto?", questo potrebbe negare, in quanto, più che un dolore, riferirà solo un senso di peso, di fastidio. Talora il sintomo può irradiarsi al giugulo, all'arto superiore sinistro, in regione interscapolare, alla mandibola. Il sintomo può essere intermittente (generalmente dura alcuni minuti) o persistente e di lunga durata.

Possono essere presenti alcuni sintomi associati, come sudorazione, nausea, dolore addominale, talora lipotimia o sincope. Non è infrequente, tuttavia, che la sintomatologia sia atipica, come dolore epigastrico, sintomi di maldigestione e dispnea. Sintomi atipici sono più frequenti nei soggetti anziani, nelle donne, nei pazienti diabetici, nei pazienti con insufficienza renale e demenza. In tutti questi casi è fondamentale la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente e la formulazione di domande precise e chiare volte ad un'accurata definizione della sintomatologia (ad esempio, è sempre importante che il paziente indichi con la mano la sede della sintomatologia, poiché in alcuni casi lamenterà dolore allo stomaco indicando invece la regione retrosternale)^{131,132}.

Anche l'interpretazione come sintomatologia non cardiaca in caso di variazione della stessa con la digitopressione andrebbe fatta con cautela; non è infrequente, infatti, specie nei pazienti anziani e nelle donne, che la digitopressione evochi sempre un dolore che, erroneamente, potrebbe essere identificato come l'accentuazione di quello spontaneo presente.

Oltre all'anamnesi, in sala visita si devono valutare i parametri vitali insieme all'esame obiettivo. Generalmente l'esame obiettivo è normale nei pazienti a basso rischio ma può essere di aiuto nel dirimere altre condizioni che si associano a dolore toracico, molte delle quali minacciose per la vita. Alcuni reperti obiettivi possono essere utili per la stratificazione del rischio e per l'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco e instabilità emodinamica (bassi valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca elevata). Per l'esame obiettivo si rinvia alla Tabella 6.

Per quanto concerne gli esami ematochimici in sala visita, le cTn sono i biomarcatori più sensibili e specifici per identificare la SCA-NSTE. Si elevano entro poche ore dall'insorgenza dei sintomi e in genere rimangono elevate per diversi giorni (ma possono rimanere elevate per un massimo di 2 settimane in caso di danno esteso). La negatività della troponina, ottenuta con metodologia sensibile, al momento del ricovero, assume un valore predittivo negativo di infarto miocardico di oltre 95%, rispetto ai test ad alta sensibilità che conferiscono un valore predittivo negativo $\geq 99\%$ ^{55,133,134}. Lo snodo cruciale nella gestione dei pazienti con dolore toracico che si presentano in PS è quello di identificare coloro che necessitano di un periodo di osservazione in PS per il monitoraggio dei valori di troponina. Esistono tre possibili opzioni:

1. il ricovero immediato del paziente in ambiente cardiologico;
2. l'osservazione in PS/OBI con prelievi seriati della troponina (algoritmo 0-6h, 0-3h, oppure 0-1h);
3. la dimissione o comunque una diagnosi alternativa, senza necessità di monitoraggio di troponina.

Riguardo alle indicazioni per l'esecuzione della troponina si rinvia al paragrafo successivo.

Nella diagnosi differenziale della patologia non coronarica sarà importante valutare la probabilità clinica di dissezione aortica (con l'ADD score)¹³⁵ e di embolia polmonare (eventualmente con lo score di Wells o con lo score di Geneva modificato)^{16,136}; eseguire il dosaggio della proteina C-reattiva nel sospetto di patologie infiammatorie e flogistiche sia mio-pericardiche che pleuro-polmonari, del D-dimero nel sospetto di embolia polmonare e di dissezione aortica, e valutare l'emogasanalisi nel sospetto di embolia polmonare, di polmonite o di pneumotorace.

Il medico di PS, opportunamente addestrato, può avvalersi dell'ausilio dell'ecografia bedside^{82,85,88} come estensione dell'esame obiettivo al fine di valutare le camere cardiache (prevalentemente le sezioni destre nel sospetto di ipertensione polmonare ed embolia polmonare), la contrattilità miocardica e la funzione biventricolare, lo spazio pericardico, il diametro dell'aorta nei segmenti esplorabili, la vena cava inferiore. L'esecuzione di un'ecografia toracica¹³⁷ consentirà inoltre di valutare lo stato di congestione polmonare (versamenti pleurici, linee B) e talora di escludere o confermare uno pneumotorace o un focolaio bronco-pneumonico. La radiografia del torace potrà essere eseguita anche al letto del paziente se indicata. Successivamente, a seconda dei casi, potranno essere richiesti esami di secondo livello, come la TC del torace e l'ecocardiogramma transtoracico completo o transesofageo¹³⁶.

Sala Visita di Pronto Soccorso <i>Executive summary</i>		
Azioni	Descrizione	Indicazioni
Accesso venoso	Incannulazione di vena antecubitale.	Sempre
ECG12D	Interpretazione, refertazione, ripetizione o prima esecuzione se non eseguito al triage.	Sempre
Anamnesi	Raccolta dei dati anamnestici completi, con integrazione di quanto rilevato al triage.	Sempre
Esame obiettivo	Valutazione della scheda "parametri vitali" compilata al triage, esecuzione dell'esame obiettivo, eventualmente secondo report strutturato (Tabella 6).	Sempre
Prelievo ematico venoso per troponina	È preferibile l'utilizzo della troponina (T o I) ad elevata sensibilità (hs-cTn).	Vedi Figura 4
Altri esami ematochimici	Emocromo, coagulazione, creatinina, elettroliti plasmatici, altri a seconda del sospetto clinico.	Sempre
Emogasanalisi	Prelievo ematico arterioso.	Se insufficienza respiratoria o nel sospetto di patologie pleuro-polmonari o embolia polmonare
Ecografia bedside	Protocollo secondo linee guida SIMEU e SIEC ^{85,86} .	A seconda dei casi anche per escludere cause differenti dalla SCA.
Richiesta esami radiologici	Rx torace, TC (angio) del torace, TC multidetettore coronarica.	Secondo il sospetto clinico.
Attivazione di consulenze	Consulenza cardiologica e/o ecocardiogramma transtoracico-transesofageo.	A seconda dei casi durante il processo di inquadramento diagnostico.

4.3 Step 3: Inquadramento diagnostico e percorso di osservazione intraospedaliero

Al termine delle azioni raccomandate in sala visita, inizia il processo di inquadramento diagnostico che può coinvolgere il medico dell'emergenza o anche il cardiologo. Dall'inquadramento diagnostico scaturisce un percorso di osservazione intraospedaliero differenziato. I principali snodi decisionali sono rappresentati da: 1) ECG12D; 2) dosaggio della troponina.

Determinante ai fini del processo diagnostico è l'ECG12D, strumento di prima linea nella valutazione dei pazienti con dolore toracico. L'ECG12D deve rispondere alle seguenti domande⁶:

- vi sono segni di ischemia acuta transmurale (SCA-STE) all'ECG12D? Se sì, inizia un percorso cardiologico accelerato (con attivazione dell'UTIC associata all'attivazione del laboratorio di emodinamica della rete di riferimento) al fine di garantire la riperfusione nel più breve tempo possibile (idealmente tempo door-to-balloon <90 min); si rimanda alle specifiche linee guida ESC⁴²;
- vi sono segni di ischemia acuta non transmurale (SCA-N-STE) all'ECG12D? Se sì, inizia un percorso cardiologico con trasferimento in UTIC; si rimanda alle specifiche linee guida ESC³⁹;
- se ad entrambe le domande precedenti la risposta è no, ma vi sono segni di instabilità emodinamica (arresto cardiaco rianimato, quadro di shock cardiogeno, edema polmonare acuto, ipotensione, ecc.) valutare diagnosi differenziale con altre patologie cardiache acute ad andamento potenzialmente fatale (con ecocardiogramma e/o TC o altre indagini);

- se alle le domande precedenti la risposta è no, ma il dolore è protratto e presente al momento dell'osservazione, si deve intraprendere un percorso più specifico di diagnosi accelerata (ecocardiogramma e/o TC e/o eventuale coronarografia urgente);
- se alle domande precedenti la risposta è no e non vi sono segni di instabilità emodinamica si apre il percorso di osservazione secondo un PDT specifico che include la determinazione della troponina⁶.

Quanto illustrato è riportato nella flow-chart di cui alla Figura 5.

Sarà essenziale, prima di procedere verso altre indagini, delineare, attraverso l'anamnesi, la probabilità pre-test di malattia coronarica. A tal punto, passaggio obbligato nell'inquadramento diagnostico è la determinazione della troponina.

In anatomia patologica, l'infarto è definito come la morte cellulare dovuta ad ischemia prolungata¹³⁸. *In vivo* invece il danno miocardico è rilevabile per l'aumento conseguente dei valori plasmatici di troponina o della componente MB delle creatinfosfochinasi¹³⁹. La troponina I e T sono componenti dell'apparato contrattile delle cellule miocardiche e sono presenti quasi esclusivamente nel cuore. Nonostante il loro aumento a livello plasmatico sia indicativo di un danno che ha determinato la necrosi di miociti, esso non fornisce alcuna informazione sul meccanismo sottostante che ha determinato tale danno^{139,140}. Indipendentemente dal meccanismo fisiopatologico, la necrosi miocardica dovuta ad ischemia è definita come infarto¹⁵. Inoltre, va sottolineato che si può verificare un danno miocardico con necrosi di miociti in molte condizioni cliniche diverse dalla SCA, che esitano in un danno di tipo

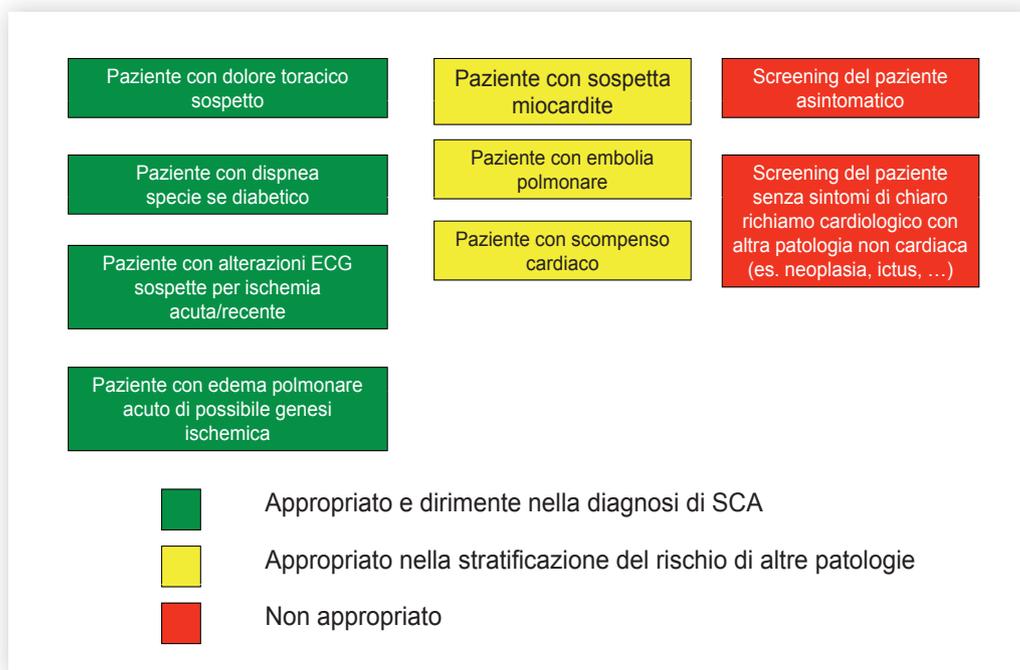


Figura 4. Criteri di appropriatezza nel dosaggio della troponina. SCA, sindrome coronarica acuta.

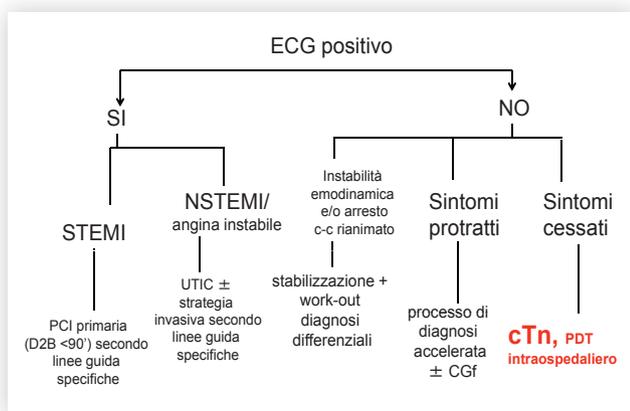


Figura 5. Processo decisionale sulla base dell'ECG a 12 derivazioni. c-c, cardiocircolatorio; CGf, coronarografia; cTn, troponina cardiaca; D2B, door-to-balloon; ECG, elettrocardiogramma; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; PDT, percorso diagnostico-terapeutico; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

non ischemico. Piccole quote di danno miocardico associate a necrosi si possono riscontrare in pazienti con scompenso cardiaco, insufficienza renale, miocardite, aritmie, embolia polmonare o anche nel corso di PCI o procedure chirurgiche non complicate. In questi casi, non si dovrebbe parlare di infarto, ma solo di danno miocardico. In tali situazioni, è fondamentale distinguere le cause acute che determinano un aumento dei valori di troponina con una cinetica particolare (aumento/riduzione), rispetto a valori cronicamente elevati che tendono a non variare acutamente^{129,136,141}.

Pertanto, per stabilire la diagnosi di infarto è necessario (anche se da sola non sufficiente) un primo valore molto

elevato di troponina o un incremento alla seconda determinazione di almeno il 50% rispetto al valore basale (Figura 2) o, meglio, la presenza di una curva tipica di troponina con aumento e poi riduzione e con riscontro di almeno un valore al di sopra dei valori di normalità associato a sintomi o alterazioni ECG di tipo ischemico o a test di imaging o a dati angiografici positivi¹⁵. Il delta change tuttavia dipende dal test utilizzato (Figura 2)³⁹. La dimostrazione di un andamento tipico della cinetica della troponina, con un aumento ed una successiva riduzione, è fondamentale al fine di poter distinguere aumenti acuti rispetto a quelli cronici associati a cardiopatie strutturali^{142,143} o altro. Ad esempio, pazienti con insufficienza renale o scompenso cardiaco possono avere elevazioni croniche di troponina. Tali valori possono essere anche significativamente aumentati, al pari di quelli riscontrati in pazienti con infarto miocardico acuto, ma non variano acutamente¹³³. È evidente, quindi, qual è il rischio di un ricorso "routinario" al dosaggio della troponina in tutti i pazienti che afferiscono nei PS con le sintomatologie più svariate. Una valutazione non ragionata dei livelli plasmatici di troponina conduce inesorabilmente a:

- ricorso inappropriato di consulenze cardiologiche;
- ricoveri inappropriati spesso con occupazione di posti di terapia intensiva;
- errori nel percorso diagnostico del paziente che viene etichettato erroneamente come cardiopatico ischemico acuto con il concreto rischio che altre patologie acute possono essere sottovalutate o non diagnosticate.

È importante sottolineare tuttavia che la troponina, in altre patologie differenti dalla SCA, contribuisce comunque alla stratificazione prognostica. Il dosaggio della troponina non è appropriato nel paziente asintomatico o con altra patologia non cardiaca, senza segni o sintomi suggestivi per ischemia

miocardica. Pertanto, è fondamentale che si utilizzino dei criteri di appropriatezza nella richiesta del dosaggio della troponina che contribuirebbero con certezza ad un'ottimizzazione delle risorse umane e strumentali, favorendo un percorso diagnostico più accurato.

La flow-chart in Figura 6 illustra il decision making a riguardo della selezione del paziente su cui eseguire il dosaggio della troponina. La Figura 4 riassume i criteri di appropriatezza nel dosaggio della troponina. La determinazione dei valori della cTn deve avvenire secondo l'algoritmo 0-6h⁵⁵ o 0-3h³⁹ (Figura 2), in base al test disponibile. Durante questo periodo il paziente deve essere osservato nell'OBI del PS attraverso il monitoraggio dell'ECG12D o, in alternativa, attraverso traccianti seriati (ogni ora). Si raccomanda l'esecuzione immediata di un tracciato in caso di recidiva o di evoluzione peggiorativa dei sintomi. È consigliata la somministrazione di aspirina.

A tal punto, è fondamentale che, laddove il dosaggio della troponina sia stato richiesto con appropriatezza, la sua interpretazione venga effettuata in modo ragionato soprattutto contestualizzando la cinetica della troponina nel quadro clinico-strumentale. In caso di valori sopra il range di normalità, il primo passaggio è individuare se tale incremento è o meno tipico per SCA (incremento di almeno 3 volte oppure pattern a tipo "rise/fall"). Il delta change ad ogni modo dipende dal test utilizzato (Figura 2)³⁹.

Se l'incremento è tipico in un paziente con alta probabilità di SCA, o in presenza di un'evoluzione ECG positiva per ischemia o, in alternativa, con una valutazione ecocardiografica positiva per alterata cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro, è possibile porre diagnosi di infarto miocardico acuto. L'inserimento dell'ecocardiografia nel percorso decisionale rappresenta una reale novità.

Se l'incremento della troponina non è tipico, occorre pensare ad altre cause di danno miocardico (scompenso cardiaco, miocardite, embolia polmonare, sepsi, insufficienza renale, patologia neurologica acuta, patologia infiltrativa come l'amiloidosi, intenso esercizio fisico, ecc.). In tal caso la troponina può essere utilizzata come indicatore prognostico (Figura 7).

Se viene formulata una diagnosi di infarto miocardico, il successivo passaggio in PS (percorso A) è la ricerca di eventuali fattori che potrebbero aver causato discrepanza tra richiesta e offerta di ossigeno (anemia, ipossiemia, tachiaritmia, ecc.). Se si identificasse la presenza di uno di questi fattori, si porrà la diagnosi di infarto miocardico di tipo 2. In questo caso, si potrà valutare il ricovero in ambiente cardiologico, specie in presenza di instabilità emodinamica o di elevati valori di troponina, di ischemia persistente o identificazione di ampia area ischemica (all'ECG o all'ecocardiogramma). In alternativa e in assenza dei suddetti criteri, potrebbe essere indicato il ricovero anche in Medicina d'Urgenza o reparto internistico, ove si provveda tempestivamente alla correzione dei fattori precipitanti. Se non fossero identificati fattori responsabili di discrepanza tra offerta e richiesta di ossigeno, si potrà porre diagnosi di infarto miocardico di tipo 1 e il paziente dovrà essere ricoverato in UTIC e/o avviato al laboratorio di emodinamica¹⁶ (Figura 8A).

Se non viene formulata una diagnosi di infarto miocardico (percorso B) e sia l'ECG12D che la troponina risultano negativi, il successivo passaggio in PS è stabilire se è possibile porre una diagnosi clinica di angina instabile. Se la risposta è sì, il paziente dovrebbe essere ricoverato in Cardiologia. Se la

risposta è no e il paziente è asintomatico da alcune ore (almeno 6h) e il GRACE score³⁴ è <140, in presenza di stabilità della cTn e dell'ECG, si può predisporre un test provocativo che può essere eseguito anche post-dimissione (entro pochi giorni) a seconda dei casi.

Se la risposta è no ma tuttavia rimane un elevato sospetto di patologia non coronarica oppure il sospetto di SCA persiste ancora o il GRACE score è >140, il paziente può essere avviato a un percorso di osservazione (di 8-12h a seconda della logistica locale) in OBI, Chest Pain Unit o Medicina d'Urgenza. Durante questo percorso è d'obbligo il monitoraggio dell'ECG12D, l'eventuale esecuzione di determinazioni aggiuntive della troponina, l'eventuale somministrazione di aspirina e qualsiasi altro test diagnostico (anche radiografia del torace) che consenta la diagnosi definitiva. Anche questo percorso può concludersi con un test provocativo pre- o post-dimissione (entro pochi giorni) a seconda dei casi, considerando più opportuno un test pre-dimissione se il paziente ha una storia di cardiopatia ischemica (Figura 8B).

4.4 Step 4: Dimissione e follow-up dei casi "negativi"

I pazienti a bassa probabilità di SCA, asintomatici al termine del periodo di osservazione in PS, nei quali i controlli elettrocardiografici e biomorali siano risultati negativi ai tempi previsti dal protocollo e nei quali la valutazione clinica od eventuali altri test non abbiano evidenziato altre cause di dolore toracico potenzialmente minacciose, saranno dimessi ad opera del medico d'urgenza. Per i pazienti con probabilità intermedia e/o con precedente diagnosi di cardiopatia ischemica, ugualmente risultati negativi per alterazioni ECG o biomorali compatibili con SCA e per altre cause di dolore toracico saranno dimessi dal medico d'urgenza una volta presi accordi con il cardiologo relativamente ai test più opportuni da effettuare nella fase post-dimissione. In ogni caso, al termine del periodo di osservazione risultato negativo si apre la fase di follow-up. Come detto, due tipologie di pazienti acceduti al PS per dolore toracico possono arrivare alle soglie di questa fase:

- pazienti senza storia di cardiopatia ischemica documentata (tipologia 1);
- pazienti con pregressa documentazione di cardiopatia ischemica (pregresso infarto miocardico; pregressa rivascolarizzazione coronarica; pregressa documentazione angiografica di coronarografia subcritica – tipologia 2).

L'individuazione dei pazienti che dopo un'osservazione negativa in PS devono comunque essere sottoposti ad accertamenti post-dimissione e del tipo degli accertamenti da effettuare può non essere semplice. Benché il dolore toracico rappresenti una delle più frequenti e potenzialmente più preoccupanti cause di presentazione ai DE nel mondo, pochi studi hanno finora affrontato sistematicamente il problema del follow-up in queste due diverse categorie di pazienti.

Uno studio osservazionale prospettico condotto in Canada su 56 767 pazienti dimessi dal PS dopo osservazione negativa per dolore toracico e alto rischio cardiovascolare (diabete mellito o cardiopatia precedentemente diagnosticata), in assenza di eventi avversi a 30 giorni, ha dimostrato che il follow-up era assente nel 25% dei casi; era effettuato dal medico di famiglia nel 58% dei casi e da uno specialista cardiologo nel 17% dei casi. La mortalità (o una diagnosi di infarto miocardico) ad 1 anno era del 5.5% nei pazienti seguiti dal cardiologo, del 7.7% nei pazienti seguiti dal medico

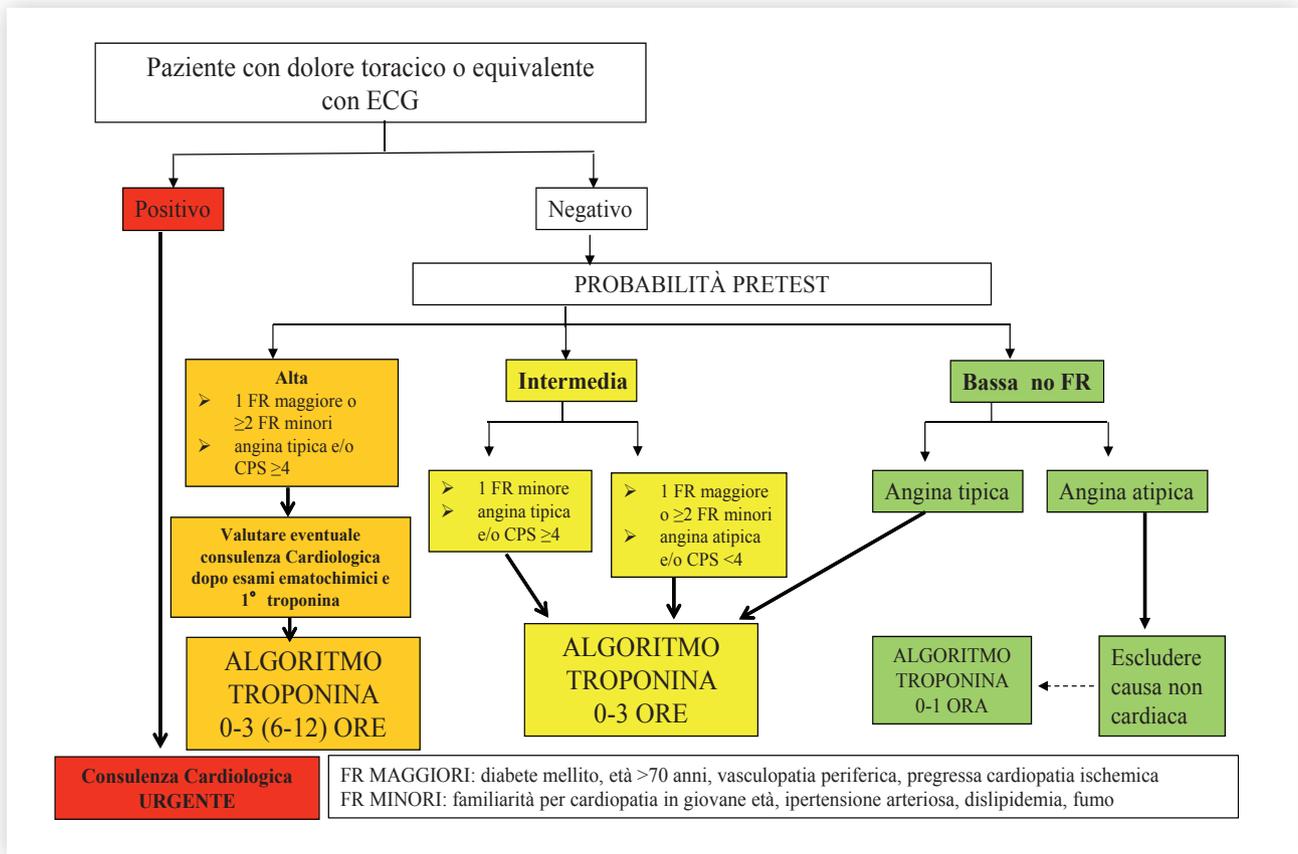


Figura 6. Selezione del paziente a cui eseguire il dosaggio della troponina in Pronto Soccorso. CPS, Chest Pain score; FR, fattore di rischio.

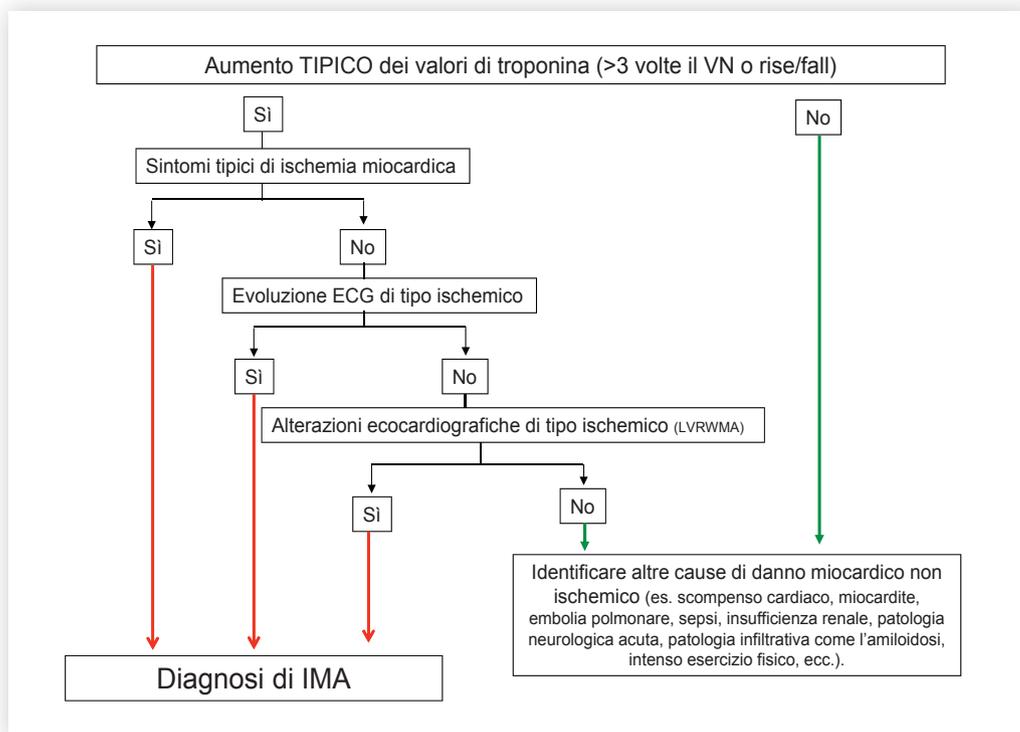


Figura 7. Interpretazione dell'aumento dei valori di troponina. IMA, infarto miocardico acuto; LVRWMA, alterazioni della cinesi parietale regionale del ventricolo sinistro; VN, valore normale.

di famiglia e dell'8.6% nei pazienti che non ricevevano alcun follow-up¹⁴⁴.

In un ampio studio retrospettivo di popolazione che ha utilizzato un database assicurativo americano, 127 986 pazienti dimessi dal DE dopo osservazione per dolore toracico e programmazione di test provocativo o angio-TC coronarica ad 1 settimana di distanza, venivano confrontati con 293 788

pazienti paragonabili per rischio cardiovascolare ai quali non venivano prescritti i suddetti esami. Mentre i pazienti del primo gruppo andavano più frequentemente incontro ad una procedura di rivascularizzazione, non vi era differenza tra i due gruppi rispetto al rischio di infarto miocardico precoce o tardivo¹⁴⁵. Lo studio citato ci consente inoltre di rilevare come, tra i vari test applicabili nel follow-up, quello meno gravato

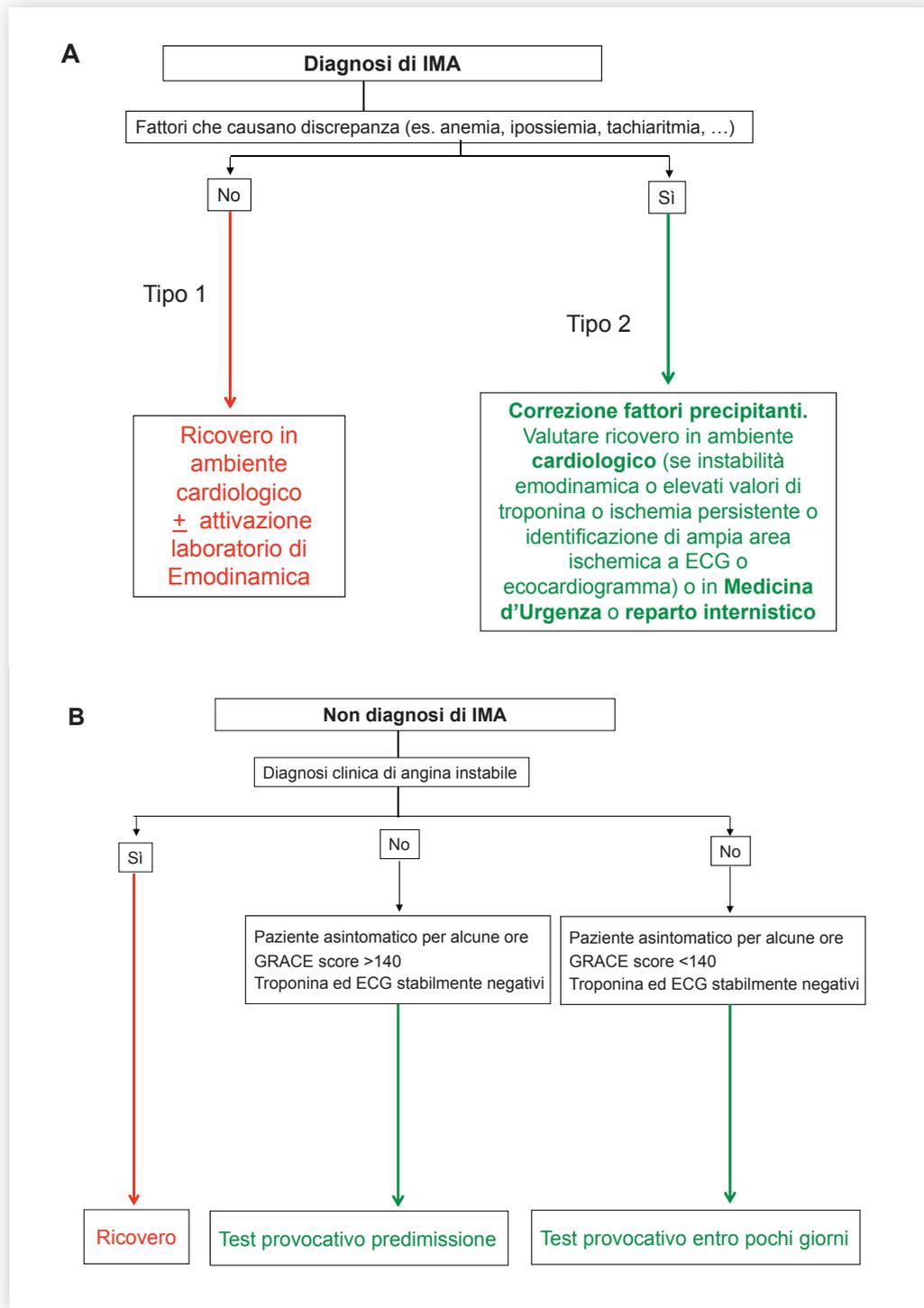


Figura 8. Percorso intraospedaliero in Pronto Soccorso in presenza (A) o assenza di diagnosi di infarto miocardico (B). ASA, aspirina; cTn, troponina cardiaca; ECG12D, elettrocardiogramma a 12 derivazioni; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; IMA, infarto miocardico acuto; SCA, sindrome coronarica acuta.

da falsi positivi sia l'ecocardiogramma da sforzo che aumenta la probabilità di esecuzione dello studio coronarografico del 10% entro 7 giorni (da confrontare con il test ergometrico o l'angio-TC che aumentano tale probabilità di più del 60%). Mentre alcuni studi confermano il dubbio ruolo predittivo dell'ECG da sforzo per eventi cardiovascolari maggiori dopo osservazione per dolore toracico¹⁴⁶, altri evidenziano una performance del tutto diversa per l'ecocardiogramma da sforzo¹⁴⁷ ove la presenza di un'ischemia inducibile in pazienti studiati dopo osservazione nel DE per dolore toracico correla con una prognosi peggiore e un più breve periodo libero da eventi avversi, mentre nei pazienti con test negativo essi hanno una frequenza sporadica.

Alla luce di questi pochi ma significativi dati è pertanto consigliabile per i pazienti della tipologia 1 (assenza di precedente diagnosi di cardiopatia ischemica) l'applicazione di protocolli concordati tra Cardiologia e PS che utilizzino gli strumenti classici, come l'ECG da sforzo da effettuarsi preferibilmente al termine del periodo di osservazione o programmato entro la settimana successiva. Nei pazienti afferenti alla tipologia 2 (precedente diagnosi di cardiopatia ischemica o precedente procedura di rivascolarizzazione coronarica) il test maggiormente consigliabile è l'eco-stress da effettuarsi entro il periodo di osservazione. In caso di valutazione positiva o dubbia è indicata la ripetizione di una procedura invasiva da effettuarsi in regime di ricovero presso l'unità di Cardiologia, per una valutazione più completa dell'anatomia coronarica del paziente.

4.5 Il Chest Pain Team

La gestione in PS del paziente con dolore toracico richiede una stretta integrazione e collaborazione tra i medici di medicina d'urgenza ed i cardiologi, insieme al personale infermieristico, specie del triage. Tale integrazione presuppone un'organizzazione standard che abbia come fulcro la condivisione di un PDT. È questa la base per la proposta di creazione di un Chest Pain Team in ogni struttura ospedaliera.

In ogni ospedale dotato di PS/Medicina d'Urgenza e di Cardiologia, il Chest Pain Team si compone di due responsabili del PDT, uno per ogni disciplina, e di un referente infermieristico addetto al triage. Il team si occupa degli aspetti culturali (valutazione e presentazione dei dati della letteratura e loro continuo aggiornamento), organizzativi (preparazione e condivisione del progetto, elaborazione di questionari per la valutazione anamnestica e delle caratteristiche del dolore toracico, del report dell'esame obiettivo, implementazione di tali valutazioni mediante sistemi informatizzati che includano anche la valutazione dell'ECG12D e dei biomarcatori a distanza), valutativi (periodica verifica dell'efficacia delle azioni intraprese attraverso la valutazione di indicatori di qualità a tal fine selezionati); anche una valutazione cardiologica a breve termine post-dimissione dal PS può fungere da verifica di outcome. I componenti del Chest Pain Team avranno il compito di diffondere la cultura del PDT del dolore toracico nel proprio ospedale. È opportuno che il Chest Pain Team provveda all'organizzazione periodica (almeno trimestrale) di audit organizzativi (revisione degli outcome e degli indicatori di qualità) e/o su casi clinici, soprattutto se a esito negativo, coinvolgendo il più possibile gli operatori medici e non del DE. Lo scopo è l'individuazione e la soluzione delle criticità per un miglioramento sostanziale delle performance e quindi degli outcome. Il Chest Pain Team pone le basi per l'avvio di vere e

proprie Chest Pain Unit all'interno delle strutture ospedaliere, siano esse a conduzione cardiologica, urgentistica o, ancor meglio, mista. Si auspica, infine, che l'istituzione del Chest Pain Team in ogni struttura ospedaliera sia condivisa con le Direzioni Sanitarie locali, ottenendone una formale istituzionalizzazione.

5. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La valutazione dei pazienti con dolore toracico rappresenta una sfida quotidiana nonostante i molteplici progressi e le innovazioni degli ultimi anni. L'impatto economico e il rischio di complicanze che l'esecuzione di indagini non appropriate comporta sul paziente con dolore toracico obbligano a ripensare i percorsi per una migliore appropriatezza, risparmiando indagini inutili o ricoveri non necessari.

Questo documento nasce dalla necessità di aggiornamento dei precedenti documenti di consenso⁶ e recepisce le novità proposte dalla letteratura medica in tema di test diagnostici e valutazione clinico-anamnestica onde consentire un processo di "rule in/rule out" della SCA che abbia i caratteri della modernità e dell'efficienza. Soprattutto l'introduzione delle hs-cTn ha consentito di identificare un più elevato numero di soggetti con SCA, migliorando in particolare la sensibilità del test nel "rule in/rule out", ma ha nel contempo contribuito a sovrastimarne la diagnosi inducendo molto spesso a ospedalizzazioni inutili, con significativo spreco di risorse economiche. Il presente documento ha il ruolo di consentire agli operatori sul campo di operare le giuste scelte, bilanciando e integrando correttamente l'esito dei vari test diagnostici.

L'organizzazione dei DE e delle Unità di PS/Medicina d'Urgenza e Cardiologia con PDT condivisi è il primo passo per un'efficace gestione del paziente con dolore toracico. Nelle realtà dove esistono le condizioni potrà trovare spazio anche l'istituzione di una Chest Pain Unit a gestione "urgentistica", "cardiologica" o mista.

Il documento propone anche l'istituzione, nelle varie strutture ospedaliere, di un Chest Pain Team che si occupi di una revisione periodica dei PDT attraverso audit anche interdipartimentali e percorsi di verifica per valutare gli outcome dei pazienti osservati, ricoverati e dimessi con diagnosi di dolore toracico dopo un accesso al DE, utilizzando indicatori di qualità. ANMCO e SIMEU auspicano un feedback da parte dei DE italiani a riguardo dell'efficacia e fruibilità dei percorsi tracciati in questo documento, il cui scopo è quello di standardizzare su tutto il territorio nazionale i protocolli di diagnosi e cura per i pazienti con dolore toracico, con la finalità di migliorarne l'outcome.

6. RIASSUNTO

Il dolore toracico è una delle cause più frequenti di presentazione nei pazienti che accedono al Pronto Soccorso e richiede un'attenta valutazione diagnostica a causa delle sue conseguenze potenzialmente fatali. La valutazione del dolore toracico acuto resta difficile, nonostante i progressi diagnostici degli ultimi due decenni. La percentuale di pazienti che si presentano al dipartimento d'emergenza a causa di un dolore toracico appare essere in aumento. Ci sono due questioni correlate con il dolore toracico: 1) la mancata diagnosi di sindrome coronarica acuta che si associa ad una cattiva prognosi a breve termine; 2) la crescente percentuale di ricoveri inappropriati.

È noto che il ricovero di un paziente con dolore toracico a basso rischio può portare all'esecuzione di test e procedure non necessarie, con una tendenza all'aumento di complicanze e costi. La carenza di risorse finanziarie induce i medici e gli amministratori a migliorare l'efficienza dei protocolli di cura per i pazienti con dolore toracico acuto. Nonostante gli sforzi delle Società Scientifiche nella produzione di protocolli su questo argomento, in Italia c'è ancora una differenza significativa tra medici dell'emergenza e cardiologi nella gestione dei pazienti con dolore toracico. Per questo motivo lo scopo del presente documento di consenso è duplice: in primo luogo, rivedere i dati della medicina basata sull'evidenza dei pazienti con dolore toracico e dall'altro delineare i percorsi che devono essere messi in atto in modo da uniformare la gestione dei pazienti con dolore toracico, fare una corretta diagnosi e un trattamento uniforme in tutto il Paese.

Parole chiave. Diagnosi differenziale; Dipartimento d'emergenza, Dolore toracico; Sindrome coronarica acuta.

7. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abbrignani Maurizio Giuseppe, Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia,

Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Calculli Giacinto, Caldarola Pasquale, Capecchi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiato Mario, Ciccone Marco Matteo, Cicini Maria Paola, Colivicchi Furio, D'Agostino Carlo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiolli Francesco, Favilli Silvia, Ferraiuolo Giuseppe, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Geraci Giovanna, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Houry Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Lukic Vjeric, Macera Francesca, Marini Marco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Musumeci Giuseppe, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scherillo Marino, Severi Silva, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Urbinati Stefano, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio.

8. BIBLIOGRAFIA

- Fernández JB, Ezquerro EA, Genover XB, et al. Chest pain units. Organization and protocol for the diagnosis of acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:143-54.
- Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 Emergency Department Summary. *Natl Health Stat Report* 2008;7:1-38.
- Conti A, Paladini B, Toccafondi S, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J* 2002;144:630-5.
- Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, et al. Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2015;314:1955-65.
- Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
- Ottani F, Binetti N, Casagrande I, et al. Percorso di valutazione del dolore toracico. A nome della Commissione Congiunta ANMCO-SIMEU. *G Ital Cardiol* 2009;10:46-63.
- Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-95.
- Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on care of the emergency department chest pain patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997;80:563-8.
- Bhuiya F, Pitts SR, McCaig LF. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: Unites States, 1999-2008. NCHS data brief, no 43. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2010.
- Pittet V, Burnand B, Yersin B, et al. Trends of pre-hospital emergency medical services activity over 10 years: a population-based registry analysis. *BMC Health Serv Res* 2014;14:380.
- Foy AJ, Filippone L. Chest pain evaluation in the emergency department. *Med Clin North Am* 2015;99:835-47.
- McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, et al. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993;22:579-82.
- Rusnak RA, Stair TO, Hansen K. Litigation against the emergency physician: common features in case of missed myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1989;18:1029-34.
- Lindsell CJ, Anantharaman V, Diercks D, et al. The Internet Tracking Registry of Acute Coronary Syndromes (i*trACS): a multicenter registry of patients with suspicion of acute coronary syndromes reported using the standardized reporting guidelines for emergency department chest pain studies. *Ann Emerg Med* 2006;48:666-77.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-76.
- Bueno H. The ACCA Clinical Decision Making Toolkit – Second Edition, 2015. www.escardio.org/ACCA.
- Physician Insurers Association of America. Acute Myocardial Infarction Study. Rockville, MD: Physician Insurers Association of America; 1996:1.
- Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc* 2010;85:284-99.
- Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985;145:65-9.
- Grijseels EW, Deckers JW, Hoest AW, et al. Implementation of a prehospital decision rule in general practice: triage patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:89-95.
- Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979-86.
- Diercks DB, Boghos E, Guzman H, Amsterdam EA, Kirk JD. Changes in the numeric descriptive scale for pain after sublingual nitroglycerin do not predict cardiac etiology of chest pain. *Ann Emerg Med* 2005;45:581-5.
- Selker HP, Griffith JL, D'Agostino RB. A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for both real-time and retrospective use: a time-insensitive predictive instrument (TIPI) for

acute cardiac ischemia: a multicenter study. *Med Care* 1991;29:610-27.

26. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-157.

27. Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:263-6.

28. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:1144-7.

29. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, et al. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. *Ann Intern Med* 1995;122:96-102.

30. Body R, Cook G, Burrows G, Carley S, Lewis PS. Can emergency physicians 'rule in' and 'rule out' acute myocardial infarction with clinical judgement? *Emerg Med J* 2014;31:872-6.

31. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al.; PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101:2557-67.

32. Antman EM, Cohen MK, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI. *JAMA* 2000;284:835-42.

33. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. Chest pain in the emergency room; a multicenter validation of the HEART score. *Crit Pathw Cardiol* 2010;9:164-9.

34. Ramsay G, Podogrodzka M, McClure C, Fox KA. Risk prediction in patients presenting with suspected cardiac pain: The GRACE and TIMI risk scores versus clinical evaluation. *QJM* 2007;100:11-8.

35. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:241-9.

36. Grani C, Senn O, Bischof M, et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. *BMJ Open* 2015;5:e007442.

37. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96:1803-8.

38. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.

39. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.

40. Van deWerf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction on the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.

41. Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* 1994;73:937-49.

42. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.

43. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.

44. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med* 2004;117:145-50.

45. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013;166:290-7.

46. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-15.

47. Diercks DB, Peacock WF, Hiestald BC, Chen AY, Pollack CV. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 min after arrival in an emergency room in non ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-42.

48. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse

cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997-2006.

49. <https://www.bancadelcuore.it/>.

50. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007;115:1306-24.

51. Gulizia MM, Casolo G, Zuin G, et al. Documento di consenso ANMCO/AIIC/SIT: Definizione, precisione e appropriatezza del segnale elettrocardiografico di elettrocardiografi, sistemi per ergometria, sistemi Holter ECG, telemetrie e monitor posto-letto. *G Ital Cardiol* 2016;17:393-414.

52. Mair J. High-sensitive cardiac troponins in everyday clinical practice. *World J Cardiol* 2014;6:175-82.

53. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;123:169-72.

54. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1727-37.

55. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.

56. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81-8.

57. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, et al. Multicenter analytical evaluation of a high sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412:748-54.

58. Sanchis J, Garcia-Blas S, Mainar L, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart* 2014;100:1591-6.

59. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1242-9.

60. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, et al. Proposta per l'utilizzo in PS delle proponine cardiache misurate con metodi di ultima generazione in pazienti con sospetta di sindrome coronarica acuta senza

sopraslivellamento del tratto ST. *Ligand Assay* 2012;17:350-60.

- 61.** Makam A, Nguyen OK. Use of cardiac biomarkers testing in the Emergency Department. *JAMA Intern Med* 2015;175:67-75.
- 62.** Wastermann D. Accurate and rapid diagnosis of myocardial infarction using a high sensitivity troponin I 1-hour algorithm. European Society of Cardiology 2015 Congress; August 30, 2015; London, UK. Abstract 1161.
- 63.** Muller C. Multicenter evaluation of a 1h-algorithm in the diagnosis of myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T (Trapid-AMI). European Society of Cardiology 2014 Congress; August 30, 2014; Barcelona, ES. Abstract 987.
- 64.** Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.
- 65.** Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-8.
- 66.** Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2096-106.
- 67.** Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:18-27.
- 68.** Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;113:1581-91.
- 69.** Mockel M, Searle J, Hamm C, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015;36:369-76.
- 70.** Maisel A, Mueller C, Neath SX, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:150-60.
- 71.** Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J* 2013;166:30-7.
- 72.** Huang H, Zhu S, Wang W, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in patients with renal insufficiency using high-sensitivity troponin T. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:723-30.
- 73.** Severi S, Orsini E, Marraccini P, Michelassi C, L'Abbate A. The basal electrocardiogram and the exercise stress test in assessing prognosis in patients admitted with unstable angina. *Eur Heart J* 1988;9:441-6.
- 74.** Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-40.
- 75.** Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995;25:1-8.
- 76.** Nyman I, Wallentin L. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131-42.
- 77.** Gordon J, Miller G, Pan Y. Ordering chest X-rays in Australian general practice. *Aust Fam Physician* 2015;44:537-9.
- 78.** Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
- 79.** Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-91.
- 80.** Parato VM, Mehta A, Delfino D, et al. Resting echocardiography for the early detection of acute coronary syndromes in chest pain patients. *Echocardiography* 2010;27:597-602.
- 81.** Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, et al. Echocardiographic findings of regional left ventricular wall motion abnormalities in acute coronary syndrome and normal angiogram. *Echocardiography* 2004;21:103-4.
- 82.** Trambaiolo P. Utilizzo dei test di imaging non invasivi nella valutazione del dolore toracico. Il loro utilizzo garantisce l'accuratezza diagnostica. *G Ital Cardiol* 2014;15:405-7.
- 83.** Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
- 84.** Savonitto S. et al. Le nuove linee guida ESC per le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: la direzione è chiara, le strade sono molte, le scelte richiedono senso clinico. *G Ital Cardiol* 2012;13:157-68.
- 85.** <http://www.siec.it/la-formazione>.
- 86.** *SIMEU Journal* 2004;5:16-9.
- 87.** Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126-66.
- 88.** Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3-5.
- 89.** Kansal M, Kessler C, Frazin L. Hand held echocardiogram does not aid in triaging chest pain patients from the emergency department. *Echocardiography* 2009;26:625-9.
- 90.** Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, et al. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction. A prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1991;84(3 Suppl):185-92.
- 91.** Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, et al. Sensitivity, specificity and predictive value of the echocardiography and troponin-T test combination in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004;20:37-46.
- 92.** Marwik TH, Metha R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.
- 93.** Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 2013;34:364-73.
- 94.** Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34: 2949-3003.
- 95.** Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:202-9.
- 96.** Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement - executive summary: European Association of Echo-

cardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278-89.

97. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol* 2011;107:161-7.

98. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Laudi P, Cortigiani L, Picano E. Stress echocardiography results predict mortality. A large scale multicentre prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589-95.

99. Pellikka PA, Nogueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sowade SG. American Society of Echocardiography recommendation for performance, interpretation and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1021-41.

100. Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, et al. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but non-diagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1333-41.

101. Gaibazzi N, Reverberi C, Squeri A, De Iaco G, Ardissino D, Gherli T. Contrast stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with chest pain but without acute coronary syndrome: incremental value of myocardial perfusion. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:404-10.

102. Cosyns B, Rooseens B, Hernot S, et al. Use contrast echocardiography in intensive care and at the emergency room. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:157-62.

103. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:512-9.

104. Schroeder J, Hamada S, Gründlinger N, et al. Myocardial deformation by strain echocardiography identifies patients with acute coronary syndrome and non-diagnostic ECG presenting in a chest pain unit: a prospective study of diagnostic accuracy. *Clin Res Cardiol* 2016;105:248-56.

105. Norum IB, Ruddox V, Edvardsen T, Otterstad JE. Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis. A systematic review. *BMC Med Imaging* 2015;15:25.

106. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular

Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94.

107. Min JK, Shaw LJ. Noninvasive diagnostic and prognostic assessment of individuals with suspected coronary artery disease: coronary computed tomographic angiography perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:270-81.

108. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756-76.

109. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;19:364-76.

110. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, et al. The CT-STAT (coronary computed tomographic angiography for systematic triage of acute chest pain patients to treatment) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1414-22.

111. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al.; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med* 2012;367:299-308.

112. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;20:861-71.

113. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642-50.

114. Nikolaou K, Alkadhi H, Bamberg F, Leschka S, Wintersperger BJ. MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications. *Insights Imaging* 2011;2:9-24.

115. Hudley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2462-508.

116. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010;121:692-705.

117. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myo-

cardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.

118. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.

119. Volterrani D. *Fondamenti di medicina nucleare*, Milano: Springer, 2010.

120. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693-700.

121. Lim SH, Anantharaman V, Sundram F, et al. Stress myocardial perfusion imaging for the evaluation and triage of chest pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol* 2013;20:1002-12.

122. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: the value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol* 2012;19:233-43.

123. Gaibazzi N, Cademartiri F, Maffei E. Lo studio PROMISE. *G Ital Cardiol* 2015;16:462-8.

124. Rybicki FJ, Udelson JE, Peacock WF, et al. 2015 ACR/ACC/AHA/AATS/ACEP/ASNC/NASCI/SAEM/SCCT/SCMR/SCPC/SNMMI/STR/STS appropriate utilization of cardiovascular imaging in emergency department patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:853-79.

125. Federazione Italiana di Cardiologia, Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Documento di Consenso. La rete interspedaliera per l'emergenza coronarica. *Ital Heart J* 2005;6(Suppl 6):55-265.

126. Gruppo del Coordinamento Nazionale di Triage. Linee d'indirizzo per l'attività di triage presso i pronto soccorso italiani. *Monitor* 2012;11:49-53.

127. Gruppo Triage Lazio. Il Triage Ospedaliero Triage Lazio - Agenzia di Sanità Regione Lazio, novembre 2007.

128. Perna GP, Carletti P, Deales A, et al. Strategie differenziate nelle popolazioni target: i migranti. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):102S-105S.

129. Leite L, Baptista R, Leitao J, et al. Chest pain in the emergency department: risk stratification with Manchester triage system and HEART score. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:48.

130. Han JH, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. The role of cardiac risk factor burden in diagnosing acute coronary syndromes in the emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2007;49:145-52.

- 131.** Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248-53.
- 132.** Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:241-9.
- 133.** Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
- 134.** Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091-8.
- 135.** Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010;121:e266-369.
- 136.** Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-80.
- 137.** Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011;364:749-57.
- 138.** Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;35 (Suppl 3):156-72.
- 139.** Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
- 140.** White HD. Pathobiology of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2406-8.
- 141.** Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1763-4.
- 142.** MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, et al. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem* 2006;52:812-8.
- 143.** Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al.; Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-47.
- 144.** Czamecki A, Chong A, Lee DS, et al. Association between physician follow-up and outcome of care after chest pain assessment in high risk patients. *Circulation* 2013;127:1386-94.
- 145.** Foy AJ, Liu G, Davidson WR Jr, Sciamanna C, Leslie DL. Comparative effectiveness of diagnostic test strategies in Emergency Department patients with chest pain. An analysis of downstream testing, interventions, and outcomes. *JAMA Intern Med* 2015;175:428-36.
- 146.** Poldervaart, JM, Six AJ, Backus BE, et al. The predictive value of the exercise ECG for major adverse cardiac events in patients who presented with chest pain in the emergency department. *Clin Res Cardiol* 2013;102:305-12.
- 147.** Innocenti F, Cerabona P, Donnini C, Conti A, Zanobetti M, Pini R. Long-term prognostic value of stress echocardiography in patients presenting to the ED with spontaneous chest pain. *Am J Emerg Med* 2014;32:731-6.

Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine

Michele Massimo Gulizia¹ (Coordinatore), Furio Colivicchi² (Coordinatore), Marcello Arca³,
Maurizio Giuseppe Abrignani⁴, Gian Piero Perna⁵, Gian Francesco Mureddu⁶,
Federico Nardi⁷, Carmine Riccio⁸

¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

²U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

³Centro Aterosclerosi, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

⁵U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

⁶U.O.C. Cardiologia III, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

⁸U.O.C. Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Revisori del Documento

Pasquale Caldarola, Giacomo Chiarandà, Mario Chiatto, Mauro Mennuni, Marino Scherillo, Massimo Ugucconi

Consensus Document Approval Faculty

in Appendice

Statins are a class of drugs registered and prescribed to lower total and LDL-cholesterol. Clinical trials performed in the last 25 years have shown that these agents are effective in improving cardiovascular outcomes in several different clinical settings. However, in some cases statin treatment may be associated with significant side effects and adverse reactions. The occurrence of such adverse events during statin therapy may cause discontinuation of treatment together with the impossibility of achieving recommended lipid goals. The clinical condition in which patients experience major unacceptable symptoms and/or develop laboratory abnormalities during statin therapy is defined as statin intolerance. This document outlines the diagnostic and therapeutic pathways for the clinical management of patients with hypercholesterolemia and statin intolerance.

Key words. Intolerance; Diagnostic and therapeutic pathways; Intolerance; Statins.

G Ital Cardiol 2016;17(6):447-455

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Massimo Gulizia U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi",
Via Palermo 636, 95122 Catania
e-mail: michele.gulizia@alice.it

1. Introduzione	448
2. Sicurezza e tollerabilità della terapia con statine	449
2.1 Disturbi muscolari	449
2.2 Alterazioni della funzionalità epatica	451
2.3 Altri effetti collaterali e reazioni avverse	451
3. Come definire l'intolleranza alle statine nella pratica clinica?	451
3.1 Le definizioni internazionali	451
3.2 Sintesi operativa per la pratica clinica	452
4. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine	452
5. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine	453
6. Considerazioni conclusive	454
7. Riassunto	454
8. Appendice	454
9. Bibliografia	454

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
CK	creatininasi
C-LDL	colesterolo LDL
HMG-CoA	3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A
IS	intolleranza alle statine
NLA	National Lipid Association
SAMS	sintomi muscolari da statine

1. INTRODUZIONE

Le statine sono farmaci registrati per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Questi principi attivi producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici del colesterolo totale e della sua frazione LDL, che riveste un ruolo centrale nella genesi della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Tale modificazione dell'assetto lipidico viene ottenuta mediante l'inibizione a livello epatico della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo¹. La deplezione del colesterolo intracellulare epatico induce un incremento dell'espressione dei recettori di superficie cellulare che legano il colesterolo LDL (C-LDL) circolante sottraendolo al plasma. Quindi, come risultato finale, si avrà una riduzione del colesterolo plasmatico, sia per una diminuzione nella sintesi che per un aumentato catabolismo. Si riscontra, inoltre, anche un modesto ma significativo aumento dei livelli di colesterolo HDL e una riduzione dei trigliceridi¹.

Le statine differiscono fra loro per caratteristiche farmacocinetiche, metabolismo e vie di eliminazione e per efficacia nel ridurre il colesterolo plasmatico. Lovastatina e simvastati-

na, ad esempio, sono pro-farmaci, mentre le altre molecole sono assunte nella loro forma attiva. Pravastatina e rosuvastatina sono composti idrofili, mentre le altre statine sono lipofile. I composti lipofili vengono generalmente metabolizzati a composti più idrofili per essere escreti, mentre i composti idrofili sono più facilmente eliminati nelle urine senza essere modificati, il che riduce le potenziali interazioni tra farmaci. Con la sola eccezione di pravastatina e rosuvastatina, infine, tutte le statine sono metabolizzate a livello epatico dagli isoenzimi del citocromo P-450¹ (Tabella 1).

L'introduzione di questi farmaci nella pratica clinica ha sostanzialmente rivoluzionato la gestione del paziente con elevato rischio cardiovascolare, tanto in prevenzione primaria, che in prevenzione secondaria. In effetti, in tutti gli studi clinici condotti nell'arco degli ultimi 25 anni, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si è sempre accompagnata ad una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare aterosclerotica^{1,2}. L'effetto clinico delle statine appare, inoltre, sostanzialmente indipendente dalla molecola utilizzata, ma, piuttosto, interamente riconducibile all'efficacia in termini di riduzione del C-LDL^{1,2}. Le valutazioni meta-analitiche dimostrano, infatti, che ad ogni abbassamento del C-LDL di circa 40 mg/dl (1 mmol/l), ottenuto in corso di trattamento con una qualsiasi statina, corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi cardiaci di natura ischemica di circa il 25%, del rischio di morte da tutte le cause del 10% e del rischio di ictus del 17%^{1,2}. Trattandosi di una riduzione del rischio relativo, il beneficio clinico della terapia con statine è sostanzialmente indipendente dalle caratteristiche del singolo paziente, che vedrà ridursi la probabilità di eventi cardiovascolari avversi in misura proporzionale al proprio iniziale profilo di rischio. Pertanto, quanto maggiore è il rischio cardiovascolare iniziale, tanto più consistente sarà il beneficio.

È opportuno precisare che, proprio in base alle evidenze scientifiche sopra riportate, in tutti i paesi occidentali si è assistito ad un progressivo incremento delle prescrizioni e della conseguente spesa farmaceutica per questi principi attivi. Nel nostro Paese, infatti, nell'anno 2014 il consumo di statine ha raggiunto le 66 DDD/1000 abitanti/die, con un aumento delle dosi utilizzate del 4% circa rispetto all'anno precedente³. Dall'analisi dei dati della spesa farmaceutica convenzionata italiana del 2014 emerge, inoltre, che questi farmaci sono responsabili di un costo complessivo pari ad oltre 646 milioni di euro per il Servizio Sa-

Tabella 1. Farmacocinetica ed effetti clinici delle statine.

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Dose (mg)	10-80	40-80	20-40	20-40	5-40	10-40
Riduzione colesterolo LDL (%)	30-55	25-35	25-35	25-35	35-60	25-40
Somministrazione	Qualsiasi ora	Serale	Con i pasti	Serale	Qualsiasi ora	Serale
Assorbimento	30%	98%	30%	40%	50%	70%
Solubilità	Lipofila	Lipofila	Lipofila	Idrofila	Idrofila	Lipofila
Via metabolica primaria - citocromi	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4 Minima	CYP2C9 Minima	CYP3A4
Metaboliti	Attivi	Inattivi	Attivi	Minimi inattivi	Assenti	Attivi
Escrezione renale	2%	6%	30%	60%	10%	15%
Escrezione epatica	90%	90%	70%	40%	90%	85%

nitario Nazionale, con un importo lordo pro-capite per anno di circa 11 euro³. La spesa è particolarmente rilevante, nonostante la quasi totalità di questi farmaci sia ormai priva di copertura brevettuale. Nel complesso, le statine incidono per il 3.2% sul totale della spesa farmaceutica convenzionata nazionale³.

2. SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELLA TERAPIA CON STATINE

Le statine si sono dimostrate estremamente sicure nella stragrande maggioranza dei pazienti che ne fanno uso. Tuttavia, come tutti i farmaci, esse non sono totalmente esenti da effetti collaterali e possibili reazioni avverse. La comparsa di tali eventi sfavorevoli costituisce una delle principali cause di insufficiente aderenza alla terapia con statine e di conseguente mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Gli effetti collaterali delle statine sono correlabili a 4 fattori principali⁴⁻⁶:

1. *dose impiegata*: come per tutti i farmaci, gli effetti indesiderati delle statine sono correlati alla dose impiegata e sono stati riscontrati soprattutto in occasione del cosiddetto trattamento "intensivo", condotto con alte dosi di statine lipofile (atorvastatina e simvastatina);
2. *fattori esogeni*: alcoolismo ed eccessivo sforzo fisico possono determinare la comparsa di mialgie ed aumento nei livelli ematici degli enzimi muscolari in corso di terapia con statine;
3. *fattori endogeni*: l'età avanzata, il sesso femminile, il basso peso corporeo sono tutti elementi che possono favorire la comparsa di effetti collaterali durante la terapia con statine, soprattutto in presenza di malattie sistemiche (dysfunzioni renali e epatiche), disfunzioni tiroidee (ipotiroidismo) e malattie muscolari metaboliche congenite (malattia di McArdle, deficit di carnitina, miopatie congenite). Un elenco completo dei fattori esogeni ed endogeni correlati agli effetti collaterali delle statine è riportato nella Tabella 2;

Tabella 2. Fattori esogeni ed endogeni correlati agli effetti collaterali delle statine.

Fattori di rischio	
Antropometrici	Età avanzata (>75 anni) Sesso femminile Etnia asiatica Basso peso corporeo
Patologie concomitanti	Infezioni acute Ipotiroidismo Malattia renale cronica Cirrosi epatica Ostruzione vie biliari Infezione HIV Deficit di vitamina D
Storia clinica	Pregresso rilievo di elevati valori di CK Storia di dolori muscolari Malattie neuromuscolari Storia di reazioni avverse alle statine
Altri fattori	Tossicodipendenza Abuso etilico Esercizio fisico intenso e frequente Uso di succo di pompelmo

CK, creatininasasi.

4. *interazioni farmacologiche*: il 58% degli effetti collaterali più gravi delle statine è correlato ad interazioni con altri farmaci e si verifica soprattutto in caso di impiego di statine metabolizzate a livello del citocromo P-450. L'uso di farmaci che possono interagire con le statine deve pertanto essere considerato con attenzione nella valutazione delle reazioni avverse a questi farmaci. Un elenco è riportato in Tabella 3.

2.1 Disturbi muscolari

I più frequenti eventi avversi associati al trattamento con statine sono i disturbi a carico della muscolatura scheletrica, indicati come SAMS nella letteratura scientifica internazionale (*statin-associated muscle symptoms*)⁴. I pazienti possono presentare sintomatologia dolorosa muscolare persistente, simmetrica, che interessa tipicamente la muscolatura prossimale degli arti, spesso associata a rigidità ed astenia^{4,7,8}. Queste mialgie, che insorgono generalmente all'inizio del trattamento (da 4 settimane a 6 mesi), hanno intensità molto variabile e compaiono, nella gran parte dei casi, in assenza di qualsiasi alterazione a carico dei livelli plasmatici degli indici di citolisi muscolare, come la creatininasasi (CK)^{4,7,8}. Aumenti modesti di CK possono peraltro essere osservati anche in assenza di mialgia. In casi rari si può verificare una "miopatia o miosite" (presenza di mialgie associate ad elevazione marcata dei valori di CK, in genere >10 volte rispetto ai valori normali) o una rhabdomiolisi (sintomatologia muscolare associata ad elevazione della CK >10 000 UI/l o >40 volte rispetto ai valori normali, mioglobulinuria ed insufficienza renale acuta)^{4,7,8}.

Nel complesso, tuttavia, la diagnosi certa di danno muscolare da statine può presentare notevoli difficoltà nella pratica clinica. Per tentare di superare queste incertezze, sono stati proposti diversi criteri per la definizione di miopatia indotta da statine. In particolare, il recente Consensus Panel della Società Europea dell'Aterosclerosi⁴, pur evitando di utilizzare il

Tabella 3. Principali interazioni farmacologiche delle statine.

Farmaci	Statina utilizzabile o da evitare
Fibrati	<i>Fenofibrato</i> – possibile terapia con statine ma è necessario controllo di CK per rischio di miopatia <i>Gemfibrozil</i> – non utilizzare statine
Ciclosporina	Preferibile non utilizzare statine
Antifungini (azolici)	Preferibile non utilizzare statine
Antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina)	Preferibile non utilizzare statine
Inibitori della proteasi	Possibile terapia con pravastatina
Amiodarone	Preferibile non utilizzare simvastatina o lovastatina
Dronedarone	Preferibile non utilizzare simvastatina o lovastatina
Calcioantagonisti	<i>Verapamil</i> e <i>diltiazem</i> – preferibile non utilizzare simvastatina
Ranolazina	Preferibile non utilizzare simvastatina

CK, creatininasasi.

termine di "intolleranza", ha suggerito di classificare i SAMS sulla base dei sintomi e dell'aumento della concentrazione plasmatica della CK. Sulla base di questi criteri sono stati distinti diversi casi (Tabella 4).

Nei grandi studi clinici condotti nell'arco degli ultimi 25 anni l'incidenza di SAMS nei pazienti trattati con statine non è risultata diversa rispetto a quella rilevata nei soggetti trattati con placebo e si è attestata intorno al 13%⁹ (Tabella 5). La rabdomiolisi, inoltre, è stata raramente riscontrata negli studi clinici (0.03% nei pazienti trattati con statine e 0.02% nei pazienti trattati con placebo), mentre il tasso di interruzione del trattamento per problemi muscolari è risultato pari allo 0.5% circa (0.49% nei pazienti trattati con statine e 0.47% nei pazienti trattati con placebo). Si deve, tuttavia, sottolineare che nella gran parte degli studi i SAMS non sono stati valutati in modo sistematico, le definizioni di mialgia e miopatia non erano standardizzate ed i valori di CK durante il trattamento non sono stati sempre raccolti ed adeguatamente riportati⁹.

Lo scenario che emerge dagli studi osservazionali sulla pratica clinica è del tutto diverso rispetto a quanto riscontrato negli studi clinici. In effetti, le stime condotte in ambito clinico indu-

cono a credere che il 25-30% dei pazienti avviati al trattamento con statine può sviluppare SAMS durante il follow-up^{10,11}. Questi eventi avversi portano alla sospensione del trattamento nella gran parte dei casi¹⁰. Un'interruzione definitiva della terapia è molto frequente, soprattutto nei pazienti che hanno presentato disturbi di maggiore rilievo o consistente elevazione dei valori di CK^{10,11}. D'altro canto, molti dei pazienti che hanno interrotto la terapia con statine per SAMS riprendono la cura con una statina diversa in epoca successiva, senza sviluppare ulteriori complicanze^{10,11}. Nel loro insieme, comunque, i dati del cosiddetto "mondo reale" sono sostanzialmente diversi da quelli degli studi clinici, in cui la sicurezza delle statine è sovrapposibile a quella del placebo^{9,11}. Questo aspetto è spiegabile, almeno in parte, dalla stretta selezione dei pazienti negli studi clinici, dai quali sono esclusi soggetti affetti da malattie concomitanti di rilievo, potenzialmente predisponenti ad effetti collaterali. È anche vero però che l'incidenza di rabdomiolisi nel "mondo reale" è estremamente bassa e non dissimile da quella rilevata negli studi clinici (pari allo 0.01%)¹².

Infine, si deve nuovamente sottolineare che esistono numerose condizioni cliniche che possono associarsi a sintomi

Tabella 4. Definizioni dei sintomi muscolari associati alla terapia con statine proposte dal Consensus Panel della Società Europea dell'Aterosclerosi⁴.

Sintomi	Biomarcatore	Commento
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Normali valori di CK	Comunemente definita «mialgia»; rapporto causale con la terapia statinica non sempre certo ed evidente. Opportuno un approfondimento clinico.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK <4x ULN	La comparsa di sintomi associati ad una modesta elevazione dei valori di CK è generalmente riconducibile ad attività fisica. Opportuno un approfondimento clinico (verifica della funzionalità tiroidea) con ridefinizione del profilo di rischio cardiovascolare. Possibile l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK 4-10x ULN	Condizione di maggiore rilievo clinico, si associa ad un maggiore rischio di significative problematiche muscolari. Opportuna l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK >10x ULN	Definita «miopatia» o «miosite» dagli Enti Regolatori internazionali. Incidenza di 1 su 10 000 trattati/anno. Dolore muscolare intenso, prossimale con perdita di forza. Spesso presente una patologia muscolare di rilievo preesistente. Necessaria interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK >40x ULN	Definita «rabdomiolisi» se accompagnata da riduzione della funzionalità renale e/o mioglobinuria.
Assenti	Incremento di CK <4x ULN	Rilievo accidentale di elevazione di CK in corso di terapia con statina; opportuna valutazione della funzione tiroidea e della correlazione con l'esercizio fisico.
Assenti	Incremento di CK >4x ULN	Quadro di incerto significato clinico, richiede controlli ripetuti ed approfondita valutazione clinica.

CK, creatininasasi; ULN, limite superiore della norma.

Tabella 5. Incidenza dei sintomi muscolari associati alla terapia con statine negli studi clinici.

Variabile	Gruppo trattato	Gruppo placebo	p
Qualsiasi disturbo muscolare	12.7%	12.3%	0.06
CK >5x ULN	0.3%	0.1%	0.11
CK >10x ULN	0.2%	0.1%	0.28
Rabdomiolisi	0.03%	0.02%	0.48
Interruzione della terapia per disturbi muscolari	0.49%	0.46%	0.75

CK, creatininasasi; ULN, limite superiore della norma.

muscolari e ad alterazioni biochimiche sovrapponibili a quelli tipici della miopatia indotta da statine (Tabella 2). Tra queste ricordiamo l'età avanzata, la malattia renale cronica di grado severo, l'ipotiroidismo non trattato, il deficit di vitamina D e alcune patologie neuromuscolari⁴⁻⁶. Particolarmente rilevante, inoltre, può essere l'interazione sfavorevole con diversi farmaci, che può accrescere le concentrazioni plasmatiche delle statine e aumentare il rischio di eventi avversi⁴⁻⁶ (Tabella 3).

2.2 Alterazioni della funzionalità epatica

Negli studi clinici un'alterazione asintomatica dei test di funzionalità epatica (incremento dei valori delle transaminasi >3 volte rispetto ai valori normali) è stata riscontrata nello 0.5-2% dei pazienti trattati con statine¹³. Queste anomalie sono più frequenti nei pazienti che assumono dosi più elevate di statine e compaiono abitualmente entro 4-12 settimane dall'inizio del trattamento¹⁴. In molti casi, tuttavia, le anomalie epatiche sono riconducibili ad una interazione sfavorevole con altri farmaci più che ad una tossicità diretta delle statine¹⁴. Nella pratica clinica corrente il rilievo di tali alterazioni determina, quasi invariabilmente, l'interruzione del trattamento con statine¹⁵.

2.3 Altri effetti collaterali e reazioni avverse

Anche se i SAMS e le alterazioni asintomatiche della funzionalità epatica sono gli eventi avversi di più frequente rilievo in corso di terapia con statine, altri effetti collaterali sono riscontrabili, anche se con frequenza decisamente inferiore⁵ (Tabella 6).

3. COME DEFINIRE L'INTOLLERANZA ALLE STATINE NELLA PRATICA CLINICA?

In effetti, la comparsa degli eventi sfavorevoli sopra descritti durante un trattamento con statine può determinare la necessità di modificare la posologia (ridurre la dose e/o la frequenza delle assunzioni), ovvero di interrompere, temporaneamente o definitivamente, la terapia. In generale, nella pratica clinica corrente, si parla di "intolleranza alle statine" (IS) nei casi in cui la comparsa di effetti collaterali clinicamente significativi e/o di rilevanti reazioni avverse determina l'interruzione della terapia. A tutt'oggi manca, tuttavia, una definizione univoca e condivisa del fenomeno nel nostro Paese.

Tabella 6. Possibili effetti collaterali segnalati in associazione alla terapia con statine.

Organi/apparati	Effetti collaterali
Apparato respiratorio	Aumentato rischio di polmonite interstiziale dello 0.01% Aumentato rischio di infezioni delle prime vie aeree dell'1%
Sistema nervoso	Cefalea (2-17%) Vertigini (1-4%) Astenia (1-4%)
Metabolismo	Aumento del rischio relativo di insorgenza di diabete mellito, con 1 nuovo caso di diabete ogni 255 pazienti trattati per 4 anni
Occhio	Segnalazioni di un possibile aumento del rischio di cataratta
Apparato gastroenterico	Dispepsia (1-5%) Costipazione (1-5%)

Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per le sue implicazioni cliniche e regolatorie, anche in vista dell'introduzione di nuovi farmaci ipolipemizzanti non statinici (inibitori della proteina PCSK9), potenzialmente utili in caso di IS.

In generale, l'IS potrebbe essere definita come una condizione in cui, durante la terapia con statine, insorgano sintomi inaccettabili per il paziente e/o alterazioni dei parametri di laboratorio che suggeriscano la possibilità di un rischio clinico significativo. Tanto i sintomi quanto le alterazioni biochimiche dovrebbero essere reversibili e correlabili con certezza alla terapia con statine. La comparsa di tali eventi avversi può comportare l'interruzione del trattamento¹⁶. Nella gran parte dei casi il quadro di IS è dominato dalla percezione del paziente di una sostanziale impossibilità a proseguire la terapia per la presenza di sintomi invalidanti, mentre sono meno frequenti i casi in cui l'IS è legata alla comparsa di alterazioni asintomatiche nei parametri di laboratorio. Tuttavia, in una non trascurabile percentuale di casi il farmaco viene sospeso dal medico per un'abnorme percezione del rischio clinico associato al trattamento, in assenza di problemi clinici rilevanti¹⁵⁻¹⁷. La corretta identificazione di una reale condizione di IS risulta, pertanto, particolarmente importante al fine di evitare incongrue interruzioni della terapia. Tali provvedimenti, infatti, possono esporre i pazienti al rischio di eventi cardiovascolari avversi¹⁵⁻¹⁷.

3.1 Le definizioni internazionali

Nell'arco degli ultimi anni diverse associazioni scientifiche e professionali hanno inteso sancire l'effettiva esistenza di una specifica condizione clinica definibile come IS. Sono state, quindi, proposte alcune possibili definizioni per questo complesso fenomeno¹⁶⁻¹⁹. In particolare, nel 2013 la Canadian Working Group Consensus Conference on Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance ha presentato un articolato documento sul problema dell'IS¹⁸. Il gruppo canadese propone di definire l'IS come una sindrome clinica a se stante, caratterizzata da:

1. incapacità di utilizzare le statine per ridurre il C-LDL e il rischio cardiovascolare in ragione della presenza di sintomi e/o alterazioni biochimiche che possono essere temporaneamente attribuite all'inizio o all'incremento di un trattamento con statine. La correlazione tra statine e disturbi può essere confermata dall'interruzione e dal successivo riavvio del trattamento (intervento di *rechallenge*);
2. l'IS può essere completa (intolleranza per qualsiasi statina a qualsiasi dose) o parziale (intolleranza per alcune statine o per alcuni dosaggi);
3. l'IS non è riconducibile a condizioni cliniche modificabili (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, patologie intercorrenti).

Nel 2014 anche la National Lipid Association (NLA) statunitense ha presentato un documento sull'IS¹⁹. La NLA propone che l'IS sia identificata come un insieme di sintomi, segni ed anomalie di laboratorio ricondotti dal paziente e/o dal medico al trattamento con statine. Tali disturbi sono ritenuti invalidanti dal paziente in quanto interferiscono in modo inaccettabile con le normali attività quotidiane e rendono necessaria l'interruzione o la riduzione della terapia. In alcuni casi la decisione di interrompere o ridurre il dosaggio del farmaco può essere assunta dal medico per la comparsa di alterazioni asintomatiche degli esami ematochimici (elevazione dei valori di CK o di transaminasi), che suggeriscono

la presenza di un significativo rischio di eventi avversi. La NLA sottolinea la necessità di una valutazione approfondita del singolo caso che tenga in debito conto tutti gli aspetti della comunicazione tra medico e paziente (*patient centered approach*), evitando interruzioni incongrue per quadri sintomatologici non effettivamente riconducibili ad una eventuale tossicità delle statine. La NLA propone poi una definizione operativa pratica per l'IS: "L'IS è una sindrome clinica caratterizzata dall'impossibilità di tollerare almeno due statine: una al dosaggio iniziale più basso e la seconda in qualsiasi dosaggio. Tale condizione è determinata dalla comparsa di sintomi e/o anomalie degli esami di laboratorio che sono temporalmente correlati alla terapia con statine, scompaiono con l'interruzione e ricompaiono in caso di ripresa del trattamento. Ogni possibile causa rimuovibile di IS deve essere esclusa (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, malattie intercorrenti, esercizio fisico intenso, patologia muscolare sottostante). Nel dettaglio, le dosi iniziali di statina sono le seguenti: rosuvastatina 5 mg/die, simvastatina 10 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die e fluvastatina 40 mg/die".

3.2 Sintesi operativa per la pratica clinica

Tenuto conto delle incertezze nel giungere in molti casi ad una diagnosi certa di IS, un approccio semplificato all'individuazione e caratterizzazione di tale condizione può essere di grande

aiuto nella gestione clinica del paziente. Pertanto, si ritiene che il sospetto di IS deve basarsi sulla natura della sintomatologia muscolare, sulla presenza di un aumento della CK e/o delle transaminasi e sull'associazione temporale con l'uso della statina, la sua interruzione e la ripresa della terapia (*rechallenge*).

Si propongono le seguenti definizioni:

1. "intolleranza muscolare alle statine": il paziente presenta sintomi muscolari clinicamente rilevanti, associati o meno ad un aumento significativo della CK, che recedono dopo la sospensione della statina e ricorrono dopo *rechallenge*;
2. "intolleranza epatica alle statine": il paziente presenta un aumento significativo delle transaminasi (>3 volte il limite superiore della norma), che recede dopo la sospensione della statina e ricorre dopo *rechallenge*;
3. "intolleranza completa" nel caso in cui le reazioni avverse si manifestano con tutte le statine a qualsiasi dosaggio;
4. "intolleranza incompleta" se il paziente è in grado di tollerare dosi ridotte di una qualsiasi statina.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PAZIENTE CON INTOLLERANZA MUSCOLARE ALLE STATINE (Figura 1)

Se il paziente lamenta disturbi muscolari in corso di trattamento con statine, occorre innanzitutto procedere al controllo della

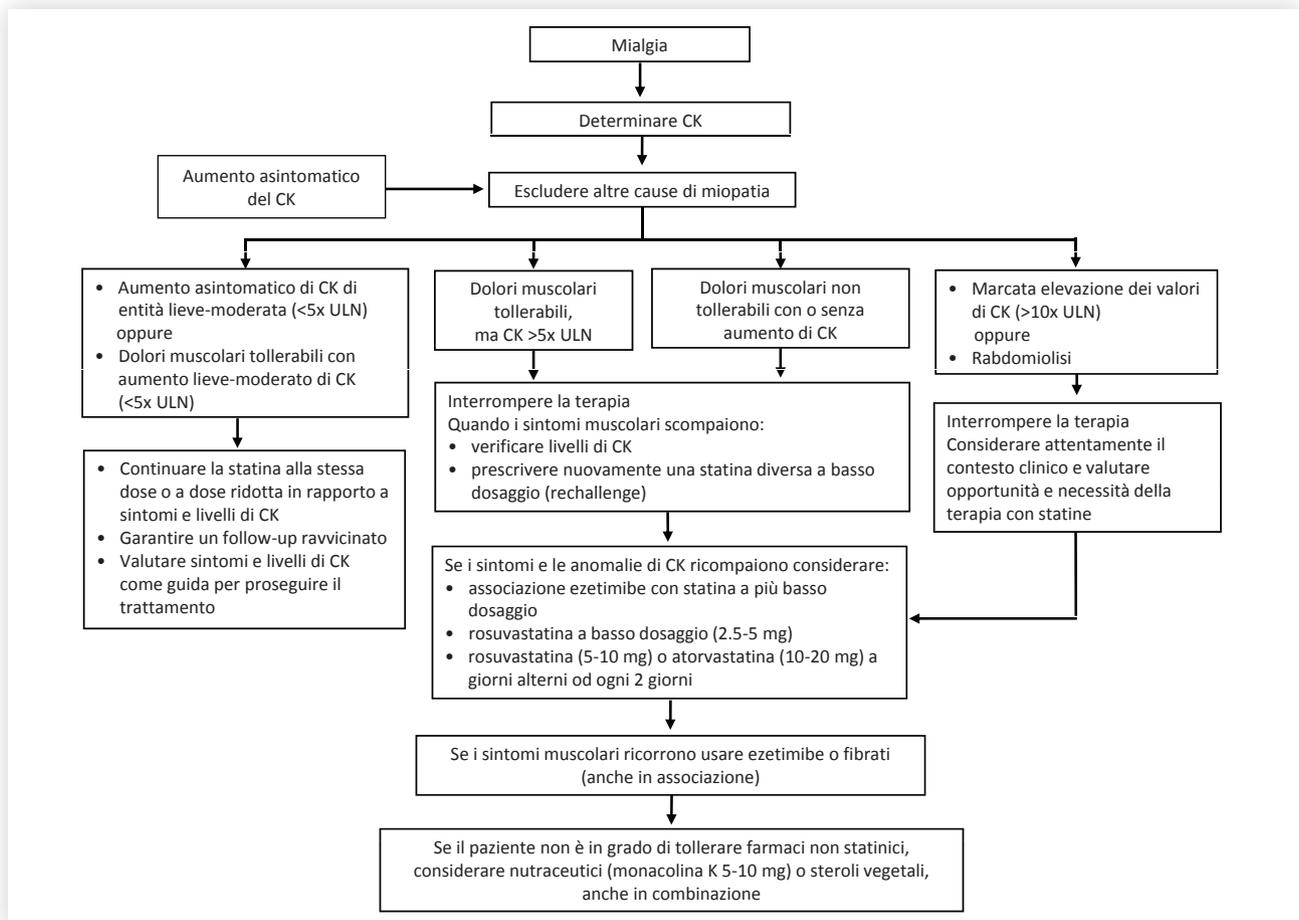


Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine. CK, creatininas; ULN, limite superiore della norma.

CK. Al riguardo, è sempre raccomandabile eseguire il dosaggio della CK prima di iniziare il trattamento con qualsiasi statina.

Nel caso in cui si osservi un valore molto elevato (nel range della rhabdmiolisi), occorre immediatamente sospendere l'assunzione del farmaco e sorvegliare con estrema attenzione la funzione renale, disponendo un eventuale ricovero. Se i valori di CK sono >5 volte i valori normali, occorre sospendere il farmaco e valutare la presenza di fattori che possono aumentare il rischio di mialgia/miopia. In particolare, è necessario escludere la presenza di ipotiroidismo, polimialgia reumatica, patologia osteoarticolare o una recente intensa attività fisica. Nel caso in cui non siano presenti cause secondarie, si deve prevedere il *rechallenge*, prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Nel caso in cui i sintomi muscolari (associati o meno all'aumento della CK) ricompaiono, si può considerare confermata la presenza di IS.

Nel caso in cui i livelli della CK siano <5 volte i valori normali, ma i sintomi mialgici siano considerati dal paziente come intollerabili, si può sospendere la statina. Una volta scomparsi i sintomi si deve prevedere il *rechallenge*, prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Nel caso in cui i sintomi muscolari (associati o meno all'aumento della CK) ricompaiono, si può considerare confermata la presenza di intolleranza.

La gestione del paziente con "IS confermata" dovrebbe prevedere:

1. un ulteriore tentativo di prescrizione di una statina diversa da quella/quelle inizialmente utilizzate (molecola lipofila vs molecola idrofila) e/o con diverso metabolismo (CYP3A4 o CYP2C9), iniziando con un dosaggio minimo per poi incrementarlo fino a quello ritenuto ottimale;
2. prescrizione di una statina a basso/minimo dosaggio in associazione con ezetimibe (inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo);
3. prescrizione di statine a lunga emivita (atorvastatina e rosuvastatina), somministrate a giorni alterni o ogni 2 giorni, in dosi basse/minime;
4. prescrizione di ezetimibe in monoterapia o in associazione con nutraceutici, in relazione all'obiettivo di riduzione del C-LDL.

Occorre sottolineare che la sequenza di questi interventi tiene conto della relativa efficacia delle singole opzioni. L'uso di ezetimibe o nutraceutici, infatti, consente di ottenere una riduzione relativamente modesta del C-LDL rispetto ad una terapia con statine, anche quando le statine siano utilizzate in dosi ridotte e refratte nell'arco della settimana. Infine, una nuova possibilità è offerta dai nuovi farmaci ipolipemizzanti non statinici, con particolare riguardo per gli inibitori della proteina PCSK9. Al momento, tuttavia, questi farmaci (alirocumab ed evolocumab) sono disponibili in fascia C, con costi totalmente a carico del cittadino.

5. PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PAZIENTE CON INTOLLERANZA EPATICA ALLE STATINE (Figura 2)

Occorre tenere presente che un aumento dei valori basali delle transaminasi epatiche <3 volte i limiti superiori della norma non è una controindicazione alla terapia con statine. Molti pazienti

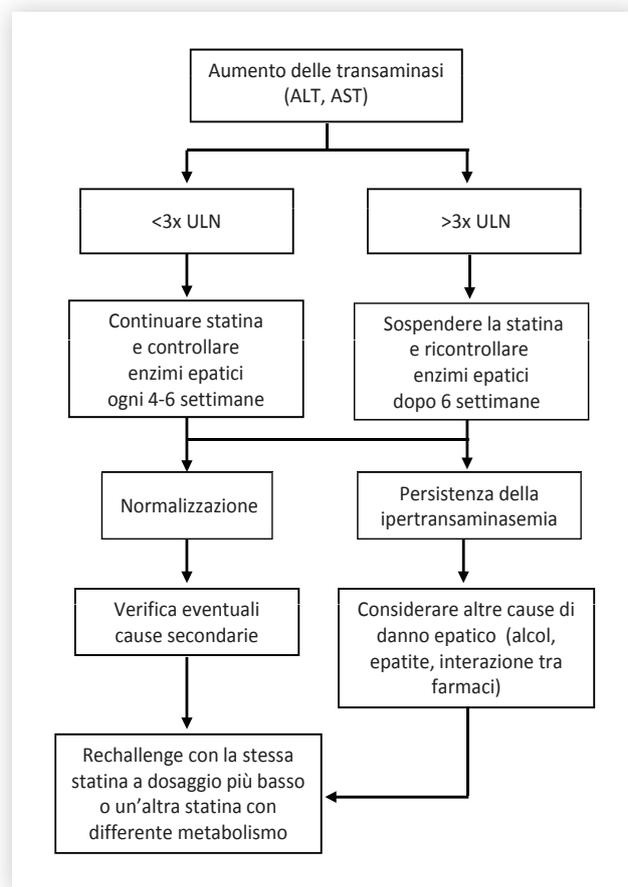


Figura 2. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine. ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; ULN, limite superiore della norma.

con diabete mellito, sindrome metabolica o obesità mostrano livelli di transaminasi fluttuanti tra 1-3 volte i limiti superiori della norma²⁰ a causa della presenza di steatoepatite non alcolica.

Se nel corso della terapia con statine compare un incremento delle transaminasi >3 volte la norma è raccomandabile la sospensione del farmaco. Non esiste consenso circa il momento migliore per ricontrollare i valori delle transaminasi. In alcuni studi clinici con statine, i test di funzionalità epatica sono stati ricontrollati dopo 2-3 settimane con evidenza di normalizzazione dei valori in oltre il 70% dei casi. Altri autori suggeriscono di ripetere il test dopo 6 settimane²¹.

Dopo avere stabilito l'assenza di altre cause responsabili dell'incremento delle transaminasi, si deve prevedere il *rechallenge*, prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Se l'elevazione dei livelli delle transaminasi si ripresenta, devono essere considerate altre opzioni.

Vista la maggiore incidenza di alterazioni epatiche in caso di uso di dosi elevati di statine, si può prevedere la prescrizione di dosi contenute o refratte nell'arco della settimana. Il controllo delle transaminasi dovrebbe essere effettuato mensilmente nei primi 3-4 mesi e successivamente con cadenza trimestrale. Inoltre, può essere considerato l'uso di statine che non sono metabolizzate dal fegato (pravastatina o rosuvastatina) o l'uso di composti non statinici.

6. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le statine sono attualmente il principale presidio terapeutico nei pazienti con ipercolesterolemia e rappresentano un trattamento cui non è etico rinunciare in condizioni di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato (ad esempio in soggetti diabetici e/o con malattia cardiovascolare documentata). D'altro canto l'IS rappresenta una condizione in cui l'opportunità di continuare un trattamento potenzialmente "salvavita" contrasta con il principio terapeutico fondamentale di non creare danni iatrogeni (*primum non nocere*). È pertanto essenziale attuare procedure univoche e condivise, che possano garantire la prosecuzione di un trattamento ipolipemizzante ottimale, nel rispetto delle esigenze di sicurezza del paziente. I percorsi diagnostico-terapeutici proposti in questo documento rappresentano la sintesi delle conoscenze attuali e delle migliori pratiche cliniche disponibili. È, infine, indispensabile precisare che il percorso diagnostico e terapeutico del singolo paziente con IS deve essere completamente e precisamente documentato. In particolare, la procedura di *rechallenge* deve essere adeguatamente verificata ed ogni variazione terapeutica opportunamente registrata. Solo queste accortezze possono garantire la massima appropriatezza e la massima trasparenza nell'impiego delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale, anche in vista del possibile uso di nuovi farmaci non statinici di elevato costo.

7. RIASSUNTO

Le statine sono farmaci registrati per il trattamento dell'ipercolesterolemia e producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici del colesterolo totale e della sua frazione LDL. In tutti gli studi clinici condotti nell'arco degli ultimi 25 anni, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si è sempre accompagnata ad una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare. Le statine si sono dimostrate sicure nella stragrande maggioranza dei pazienti che ne fanno uso. Tuttavia, esse non sono totalmente esenti da effetti collaterali e reazioni avverse. La comparsa di tali eventi sfavorevoli costituisce una delle principali cause di insufficiente ade-

renza e del conseguente mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. In generale, l'intolleranza alle statine viene definita come una condizione in cui, durante la terapia con tali farmaci, insorgono sintomi inaccettabili per il paziente e/o alterazioni dei parametri di laboratorio che suggeriscano la possibilità di un rischio clinico significativo. In questo documento viene delineato un percorso diagnostico-terapeutico per la gestione clinica dell'intolleranza alle statine in pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Parole chiave. Intolleranza; Percorsi diagnostico-terapeutici; Statine.

8. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

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

9. BIBLIOGRAFIA

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
3. Gruppo di Lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2014. Roma, luglio 2015. www.agenziafarmaco.gov.it
4. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
5. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:935-55.
6. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:155-66.
7. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
8. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011;78:393-403.
9. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014;168:6-15.
10. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
11. Newman CB, Tobert JA. Statin Intolerance. Reconciling clinical trials and clinical experience. *JAMA* 2015;313:1011-2.
12. Andrade SE, Graham DJ, Staffa JA, et al. Health plan administrative databases can efficiently identify serious myopathy and rhabdomyolysis. *J Clin Epidemiol* 2005;58:171-4.
13. de Denus S, Spinler SA, Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-91.

- 14.** Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015;47:4-11.
- 15.** Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-7.
- 16.** Stulc T, Ceška R, Gotto AM Jr. Statin intolerance: the clinician's perspective. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:69.
- 17.** Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011;152:56-60.
- 18.** Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553-68.
- 19.** Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA; National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S72-81.
- 20.** Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48:662-9.
- 21.** Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:215-24.

Position paper ANMCO: Gestione clinica dell'ipercolesterolemia dopo sindrome coronarica acuta

Furio Colivicchi¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore), Marcello Arca³,
Maurizio Giuseppe Abrignani⁴, Gian Piero Perna⁵, Gian Francesco Mureddu⁶,
Federico Nardi⁷, Carmine Riccio⁸

¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale S. Filippo Neri, Roma

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

³Centro Aterosclerosi, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Civile Sant'Antonio Abate, Erice (TP)

⁵U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

⁶U.O.C. Cardiologia, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale Castelli, Verbania

⁸U.O.C. Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica, A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Revisori del Documento

Pasquale Caldarola, Giacomo Chiarandà, Mario Chiatto, Mauro Mennuni, Marino Scherillo, Massimo Uguccioni

Consensus Document Approval Faculty

in Appendice

LDL-cholesterol (LDL-C) reduction after acute coronary syndromes (ACS) is associated with a significant reduction in ischemic recurrences. Accordingly, international guidelines recommend a reduction of LDL-C below 70 mg/dl in ACS patients. Such a result can be accomplished by using high intensity statins, possibly associated with ezetimibe in selected cases. This document outlines the management strategies that can be consistently implemented in clinical practice in order to achieve and maintain guideline-recommended therapeutic goals.

Key words. Acute coronary syndromes; Hypercholesterolemia; Statins.

G Ital Cardiol 2016;17(6):456-461

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Furio Colivicchi U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1,

Via Giovanni Martinotti 20, 00135 Roma

e-mail: furio.colivicchi@asl-rme.it

1. Introduzione	457
2. Colesterolo LDL nei pazienti con sindrome coronarica acuta	457
3. Raccomandazioni delle linee guida internazionali e nuove evidenze	457
4. Le indicazioni della nota 13 AIFA	458
5. Strategie di intervento nella pratica clinica	458
5.1 Avvio del trattamento durante il ricovero per sindrome coronarica acuta	459
5.2 Trattamento dopo la dimissione, a medio e lungo termine	460
6. Riassunto	460
7. Appendice	461
8. Bibliografia	461

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ANMCO	Associazione Italiana Medici Cardiologi Ospedalieri
C-LDL	colesterolo LDL
IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
PCI	procedura coronarica percutanea
SCA	sindrome coronarica acuta
SHARP	Study of Heart and Renal Protection

1. INTRODUZIONE

I pazienti colpiti da una sindrome coronarica acuta (SCA) sono ad elevato rischio di ulteriori eventi cardiovascolari avversi a breve e medio termine dopo la dimissione^{1,2}. La riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (C-LDL) ottenuta con statine dopo una SCA si associa ad una riduzione consistente della morbilità cardiovascolare^{3,4}. Nel dettaglio, si stima che ad ogni riduzione di C-LDL di circa 35-40 mg/dl corrisponda una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari di natura ischemica di circa il 20-25%^{3,4}.

2. COLESTEROLO LDL NEI PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA

La risposta infiammatoria sistemica che si accompagna alle SCA induce rilevanti modificazioni spontanee nei livelli di C-LDL, anche in assenza di qualsiasi trattamento ipolipemizzante. Gli studi clinici realizzati nelle SCA prima della diffusione delle procedure di rivascolarizzazione dimostravano infatti una riduzione spontanea dei valori di C-LDL di circa il 30%⁵. Indagini successive, condotte in pazienti con SCA sottoposti a procedure di ripercussione farmacologica o meccanica, hanno invece rilevato modificazioni di minore entità, con una riduzione media del C-LDL di circa il 10%^{6,7}. Generalmente, i valori di C-LDL si riducono significativamente già entro le prime 24h dal ricovero e raggiungono i propri minimi a circa 7 giorni dall'esordio clinico^{6,7}. È pertanto opportuno considerare la misurazione di C-LDL ottenuta il prima possibile nel corso

del ricovero come valore di riferimento e supporto alla scelta della terapia ipolipemizzante. In effetti, i valori medi di C-LDL durante il ricovero in pazienti "statin-naive" con SCA oscillano tra 120 e 130 mg/dl^{8,9}. Livelli decisamente più contenuti (90-110 mg/dl) sono rilevabili invece in pazienti che giungono a ricovero per SCA nonostante un trattamento in corso con statine^{8,9}.

3. RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E NUOVE EVIDENZE

Le linee guida congiunte della Società Europea dell'Aterosclerosi e della Società Europea di Cardiologia sulla gestione clinica delle dislipidemie contengono le seguenti indicazioni di particolare rilievo¹⁰:

1. il target fondamentale dell'intervento terapeutico ipolipemizzante è rappresentato dal C-LDL (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A);
2. nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato, inclusi quelli con SCA, i valori di C-LDL devono essere ridotti e mantenuti al di sotto dei 70 mg/dl. Nell'eventualità un tale obiettivo non risulti raggiungibile, si deve comunque ottenere almeno una riduzione del 50% del C-LDL (raccomandazione di classe I, livello di evidenza A).

Le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione delle SCA¹¹ confermano la necessità di un trattamento precoce con statine ad elevata efficacia, in grado di ridurre il C-LDL di almeno il 50%. Le uniche statine in grado di ottenere un simile risultato sono atorvastatina (dosaggio di 40-80 mg/die) e rosuvastatina (dosaggio di 20-40 mg/die) (Tabella 1)¹⁰. Nelle medesime linee guida sulla gestione delle SCA viene inoltre confermato come obiettivo fondamentale una riduzione del C-LDL al di sotto dei 70 mg/dl¹¹. A questa raccomandazione viene tuttavia aggiunto un ulteriore elemento. Nei casi in cui, nonostante un trattamento con la massima dose tollerata di statina, non sia possibile raggiungere il target lipidico raccomandato di 70 mg/dl viene consigliato di aggiungere ezetimibe alla terapia ipocolesterolemizzante (raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B).

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidini. Questo farmaco si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina transmembrana: la NPC1L1¹². Ezetimibe interagisce infatti con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo. La riduzione dell'assorbimento intestinale

Tabella 1. Efficacia comparata delle diverse statine in termini di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) rispetto ai valori iniziali¹⁰.

Atorvastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina	Riduzione C-LDL
	10 mg	20 mg	40 mg		25-30%
10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		31-35%
20 mg	40 mg			5 mg	36-40%
40 mg				10 mg	41-50%
80 mg				20mg	51-55%
				40 mg	56-60%

di colesterolo, prodotta da ezetimibe, promuove, a sua volta, un consistente incremento della sintesi epatica di colesterolo, per un meccanismo compensatorio. La combinazione di una statina, che inibisce la sintesi epatica di colesterolo, con ezetimibe determina una interessante sinergia terapeutica, producendo la cosiddetta "doppia inibizione di produzione ed assorbimento del colesterolo"¹². In effetti, quando utilizzato da solo, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina¹³. Infatti, l'aggiunta della dose standard di 10 mg di ezetimibe ad un trattamento con soli 10 mg di atorvastatina produce una riduzione complessiva del C-LDL di circa il 50%¹³.

La nuova indicazione relativa all'uso di ezetimibe nei pazienti con SCA contenuta nelle più recenti linee guida emerge dai risultati dello studio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)¹⁴, che rappresenta il primo grande trial clinico ad aver valutato l'efficacia dell'associazione di ezetimibe (10 mg) e simvastatina (40 mg) in pazienti con SCA. La terapia di associazione è stata confrontata, in doppio cieco, con la sola simvastatina (40 mg). Lo studio aveva diverse finalità:

1. verificare se un'ulteriore riduzione del C-LDL con un farmaco diverso dalle statine potesse portare ad una contestuale riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con SCA;
2. valutare la fondatezza dell'assioma "the lower, the better"; ossia, che quanto maggiore è la riduzione del C-LDL, tanto migliore sarà la prognosi clinica,
3. definire se ezetimibe potesse essere considerato un farmaco sicuro e privo di significativi rischi di impiego.

Lo studio ha arruolato un numero molto rilevante di pazienti con recente SCA, pari a 18 144, in oltre 1000 centri ospedalieri di 39 diversi paesi. I pazienti sono stati inclusi nello studio entro 10 giorni dal ricovero per un evento coronarico acuto e presentavano livelli di C-LDL <125 mg/dl. In tal modo, nel rispetto dei dettami etici, la terapia prescritta nel gruppo di controllo (simvastatina 40 mg) avrebbe comunque consentito il raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee guida. Lo studio si è caratterizzato per un lungo periodo di follow-up, durato mediamente più di 6 anni. L'endpoint primario, di tipo composito, era costituito dall'insieme di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica ed ictus non fatale.

Come atteso, nel corso del follow-up, i pazienti trattati con l'associazione di ezetimibe e statina hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL rispetto a quelli trattati con sola simvastatina. Nei pazienti in trattamento con sola statina il C-LDL era mediamente pari a 69.5 mg/dl, mentre i pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-simvastatina mostravano, in media, un C-LDL di 53.7 mg/dl. A tale significativa riduzione del C-LDL è corrisposta una minore incidenza di eventi cardiovascolari avversi nel corso del follow-up. Nel gruppo trattato con l'associazione ezetimibe-simvastatina, infatti, si è rilevata una significativa riduzione del 6.4% del rischio di eventi cardiovascolari, con una riduzione del rischio di infarto del 13% e di ictus ischemico del 21%. Pertanto, il numero di pazienti che sarebbe necessario trattare per 7

anni con l'associazione, invece della sola statina, per evitare un evento avverso è risultato pari a 50.

Il beneficio clinico della combinazione ezetimibe-simvastatina si è mostrato più consistente in alcune categorie di pazienti, quali i soggetti più anziani (età >75 anni) ed i pazienti affetti da diabete mellito.

Nel corso dello studio, infine, non sono stati rilevati segni di tossicità epatica (aumento delle transaminasi) o muscolare (rabbdomiolisi, elevazione della creatinfosfochinasi o miopatia), né un maggior numero di tumori nei soggetti trattati con ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Ezetimibe presenta, pertanto, un profilo di sicurezza comparabile con quello del placebo.

4. LE INDICAZIONI DELLA NOTA 13 AIFA

Coerentemente con le linee guida europee per la gestione delle dislipidemie del 2011¹⁰, l'ultima versione della nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), pubblicata nel luglio 2014¹⁵, raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di C-LDL <70 mg/dl nei soggetti con rischio cardiovascolare molto elevato, inclusi i pazienti con SCA. In caso di impossibilità a raggiungere tale obiettivo, viene comunque raccomandata una riduzione dei valori di C-LDL di almeno il 50%. Nei pazienti con SCA, come prima scelta terapeutica, l'AIFA raccomanda, inoltre, l'utilizzo di atorvastatina in dosaggio "elevato" (≥40 mg/die).

Nei pazienti con SCA che non raggiungono gli obiettivi lipidici raccomandati con la massima dose tollerata di statina, l'AIFA indica la possibilità di associare ezetimibe 10 mg/die al trattamento in corso.

Nella nota 13 AIFA 2014, inoltre, ezetimibe è indicato come prima scelta terapeutica in caso di intolleranza al trattamento con statine. La nota 13 prevede anche l'impiego di ezetimibe in associazione con simvastatina, come prima scelta, nei pazienti affetti da malattia renale cronica di grado moderato-severo (velocità di filtrazione glomerulare <60 ml/min) e C-LDL >130 mg/dl. Questa indicazione deriva dai risultati dello studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)¹⁶, in cui la combinazione di ezetimibe 10 mg/die e simvastatina 20 mg/die ha significativamente ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari avversi in un'ampia popolazione di pazienti affetti da malattia renale cronica. A tale proposito, è interessante rilevare che il 30-40% dei pazienti ricoverati con SCA può presentare una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare a valori <60 ml/min^{1,2}.

Infine, l'AIFA precisa che, affinché sia ottenuta la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere preziose risorse del Servizio Sanitario Nazionale, l'intervento farmacologico ipolipemizzante deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi cardiovascolari avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

5. STRATEGIE DI INTERVENTO NELLA PRATICA CLINICA

Il paziente con SCA richiede un intervento terapeutico personalizzato, indirizzato al raggiungimento degli obiettivi lipidici chiaramente delineati nelle linee guida e nelle indicazioni della nota 13 AIFA 2014^{11,12,15}. Il C-LDL deve essere, infatti, portato

al di sotto della soglia dei 70 mg/dl. Si deve, tuttavia, sottolineare che i risultati dello studio IMPROVE-IT spingono a ritenere che, soprattutto in pazienti con più elevato rischio ischemico (ad esempio diabetici), si dovrebbe perseguire un obiettivo più ambizioso, portando il C-LDL a valori prossimi a 50 mg/dl.

Nella pratica clinica il medico deve tenere conto di tutti gli elementi che possono causare la comparsa di effetti collaterali e reazioni avverse, ricordando che la gran parte degli eventi indesiderati si verifica in caso di impiego di dosi elevate di statine, ovvero in soggetti predisposti, come, ad esempio, pazienti con ipotiroidismo, malattia renale cronica o carenza di vitamina D¹⁷.

5.1 Avvio del trattamento durante il ricovero per sindrome coronarica acuta (Figura 1)

- La terapia con statine nel paziente con SCA "statin-naive" deve iniziare il prima possibile e deve prevedere l'impiego di statine ad elevata efficacia, che garantiscano una riduzione di almeno il 50% del C-LDL. La prima scelta, nel rispetto della nota 13 AIFA 2014, è rappresentata dall'atorvastatina alla dose di 80 mg/die, soprattutto in caso il paziente sia avviato ad una procedura di rivascularizzazione miocardica percutanea (PCI). Nei pazienti che non sono sottoposti a PCI la decisione in merito al dosaggio dall'atorvastatina può tenere conto dei valori di C-LDL presenti nel corso del ricovero. In caso di valori di C-LDL >110 mg/dl, è sempre opportuno ricorrere alla dose di 80 mg/dl.

- Nei pazienti colpiti da SCA in corso di terapia con statine, si deve considerare il farmaco e il dosaggio in uso prima dell'evento. In generale, si deve comunque utilizzare atorvastatina alla dose di 80 mg/die. Ove possibile, si può tenere conto dei valori di C-LDL presenti prima del ricovero. In questi pazienti, inoltre, visto l'elevato rischio ischemico, potrebbe essere opportuno perseguire un target lipidico più vicino ai 50-60 mg/dl.
- Nei pazienti colpiti da SCA con storia di accertata intolleranza al trattamento con statine, nel rispetto della nota 13 AIFA 2014, si può prescrivere ezetimibe 10 mg/die. Tale farmaco può essere eventualmente associato ad una limitata dose di una statina ad elevata efficacia (ad esempio, atorvastatina 10 mg/die o rosuvastatina 5-10 mg), che potrà essere assunta anche a giorni alterni. La gestione di questi pazienti, tuttavia, deve uniformarsi a quanto previsto nel documento ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) sul percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine¹⁸.
- Nei pazienti con SCA e storia di malattia renale cronica, associata ad una velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min, quando presente un C-LDL >130 mg/dl, nel rispetto della nota 13 AIFA 2014, si potrà considerare l'uso dell'associazione preconstituita ezetimibe 10 mg e simvastatina 20 mg, fin dall'inizio del trattamento. Questo indirizzo terapeutico potrebbe ridurre il rischio di possibili effetti collaterali o reazioni avverse.

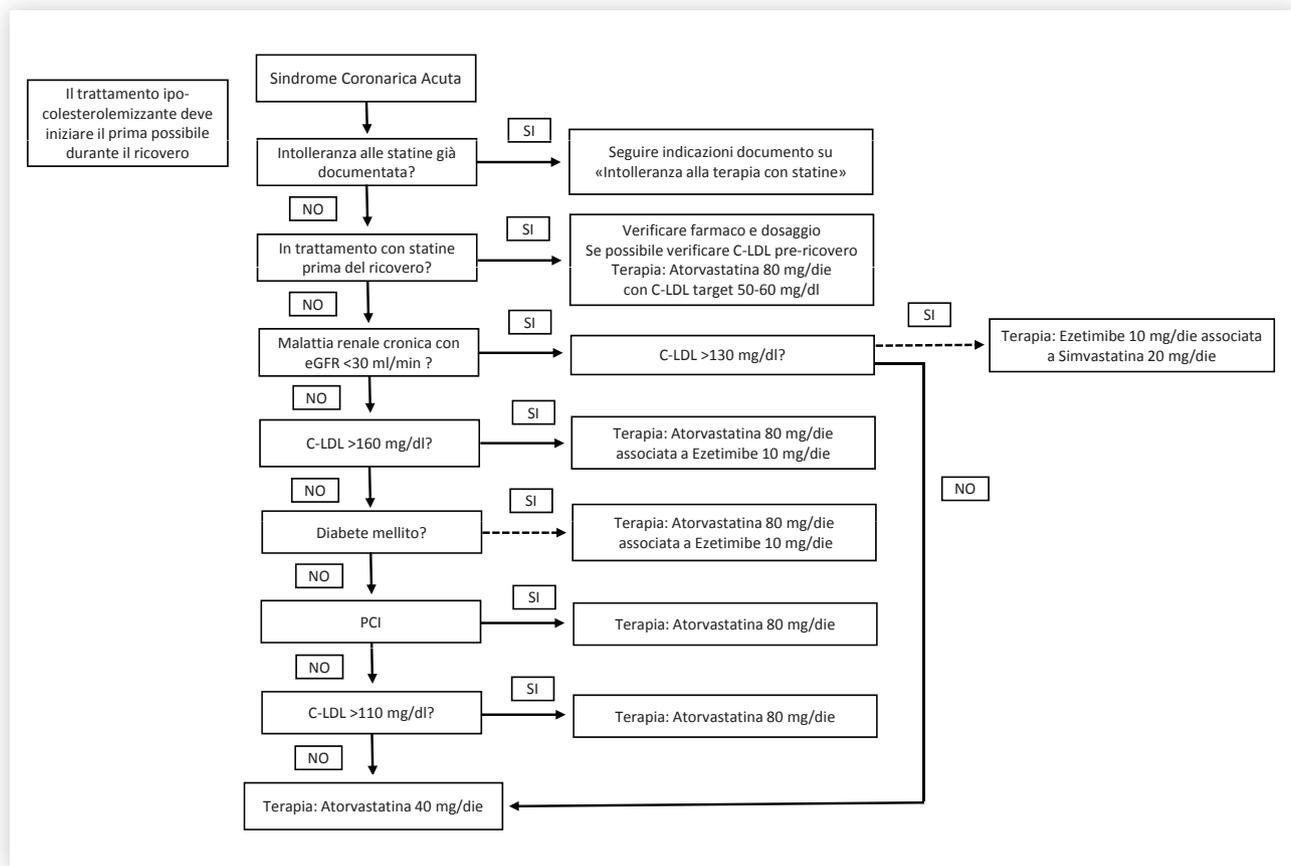


Figura 1. Avvio della terapia ipocolesterolemizzante durante il ricovero nel paziente con sindrome coronarica acuta. La linea tratteggiata indica una possibile opzione terapeutica da considerare nella valutazione nel singolo caso. eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PCI, procedura coronarica percutanea.

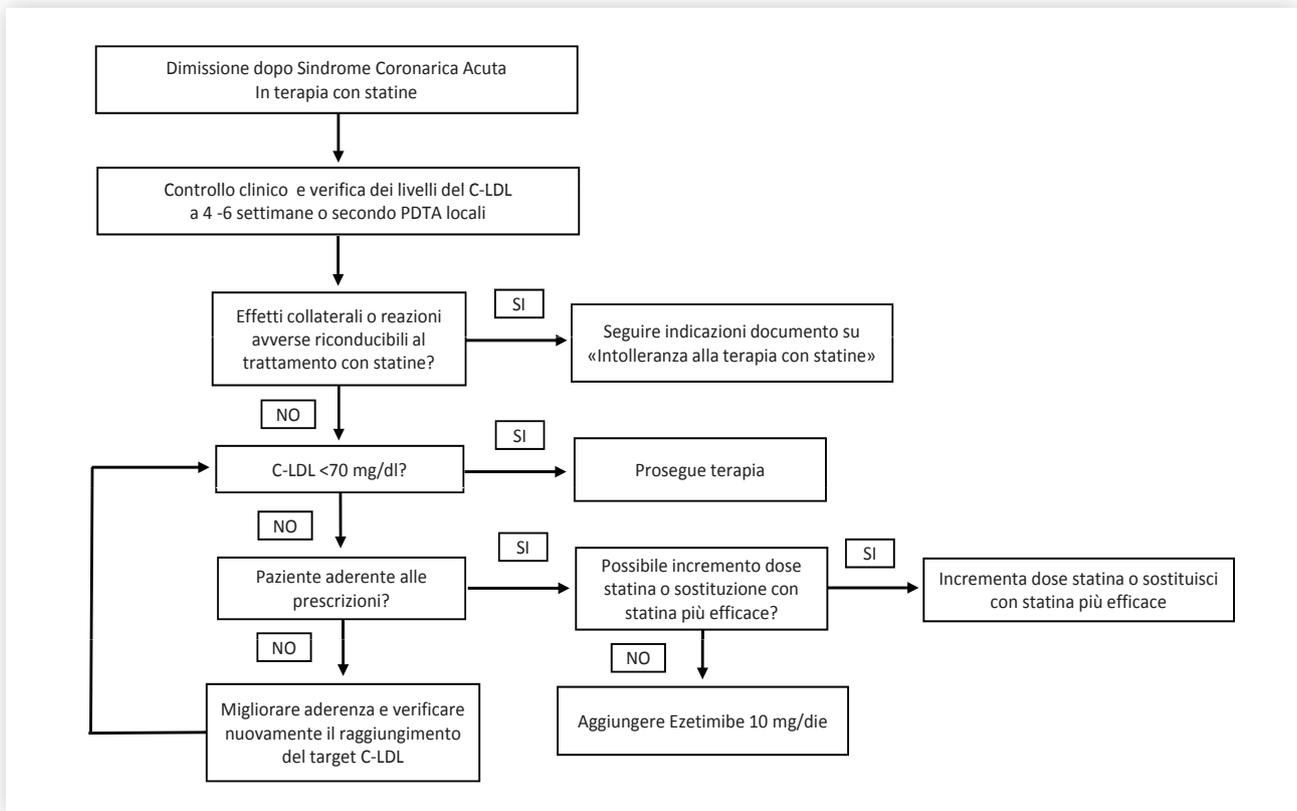


Figura 2. Gestione del trattamento ipocolesterolemizzante dopo la dimissione ospedaliera. C-LDL, colesterolo LDL; PDTA, percorso diagnostico-terapeutico assistenziale.

- Nei pazienti con valori molto elevati di C-LDL durante il ricovero (>160 mg/dl) è opportuno associare ezetimibe 10 mg/die ad atorvastatina 80 mg/die, fin dall'inizio del trattamento. In tal modo vi è maggiore probabilità di raggiungere il target raccomandato di 70 mg/dl per il C-LDL. Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare, che generalmente presentano valori molto elevati di C-LDL (>200 mg/dl), potrà essere impiegata anche rosuvastatina nella dose di 40 mg/die.
- Nei pazienti affetti da diabete mellito, visti i risultati dello studio IMPROVE-IT, si potrebbe prevedere l'associazione di ezetimibe 10 mg/die ad atorvastatina 80 mg/die, fin dall'inizio del trattamento durante il ricovero.

5.2 Trattamento dopo la dimissione, a medio e lungo termine (Figura 2)

- La terapia ipolipemizzante deve continuare indefinitamente dopo la dimissione, avendo cura di verificare il raggiungimento e il mantenimento del target lipidico raccomandato nel tempo (C-LDL <70 mg/dl). Un primo controllo del C-LDL potrà essere effettuato dopo 4-6 settimane dalla dimissione, oppure secondo quanto previsto nei "percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali" vigenti presso la singola struttura. Successivi controlli dovranno essere definiti in rapporto alle esigenze cliniche. In occasione di ogni controllo dovrà essere verificata l'aderenza del paziente alle prescrizioni e l'eventuale comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse correlabili alla terapia ipolipemizzante.
- Nei pazienti che, nonostante la terapia con la massima

dose tollerata di statina ad alta efficacia, non raggiungono valori di C-LDL <70 mg/dl, nel rispetto della nota 13 AIFA, si dovrà prevedere l'aggiunta al trattamento di ezetimibe 10 mg/dl.

- Nei pazienti che durante il trattamento con statine sviluppano effetti collaterali o reazioni avverse, si potrà prevedere la riduzione del dosaggio della statina (ad esempio da 80 a 40-20 mg/die di atorvastatina) e la contestuale aggiunta la trattamento di ezetimibe 10 mg/dl. Questo provvedimento garantisce un minore rischio di effetti collaterali e una maggiore probabilità di raggiungimento del target lipidico. La gestione di questi pazienti, tuttavia, deve uniformarsi a quanto previsto nel documento ANMCO sul percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine¹⁸.

6. RIASSUNTO

La riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (C-LDL) ottenuta con statine dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) si associa ad una riduzione significativa delle recidive ischemiche. Le attuali linee guida internazionali raccomandano, infatti, di ridurre i valori di C-LDL al di sotto di 70 mg/dl nei pazienti con SCA. Questo risultato può essere raggiunto mediante l'impiego di statine ad elevata efficacia, eventualmente associate ad ezetimibe in casi selezionati. Il documento delinea le strategie effettivamente implementabili nella pratica clinica per il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi terapeutici indicati nelle linee guida.

Parole chiave. Ipercolesterolemia; Sindromi coronariche acute; Statine.

7. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzoni Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Capecci Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarella Francesco, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cicini Maria Paola, Clerico Aldo, D'Agostino Carlo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egidio Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiolli Francesco, Favilli Silvia, Ferraiuolo Giuseppe, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Geraci

Giovanna, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Lukic Vjerica, Macera Francesca, Marini Marco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Erdem G, Bakhai A, Taneja AK, Collinson J, Banya W, Flather MD. Rates and causes of death from non-ST elevation acute coronary syndromes: ten year follow-up of the PRAIS-UK registry. *Int J Cardiol* 2012;168:490-4.
2. Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, et al. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna, Italy, area. *Am J Cardiol* 2015;115:171-7.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
5. Fyfe T, Baxter RH, Cochran KM, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet* 1971;2:997-1001.
6. Fresco C, Maggioni AP, Signorini S, et al.; LATIN Investigators. Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: the LATIN trial. *Ital Heart J* 2002;3:587-92.
7. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1440-5.
8. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2046-56.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
10. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
11. 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.
12. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006;22:511-28.
13. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale*, n. 156 del 08/07/2014.
16. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
17. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002;33:2337-41.
18. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al. Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol* 2016;17:447-55.

Documento di consenso ANMCO/SIC/SICI-GISE/ SICCH: Approccio clinico al pretrattamento farmacologico in pazienti candidati a procedure di rivascularizzazione miocardica

Roberto Caporale¹ (Coordinatore), Giovanna Geraci² (Coordinatore),
Michele Massimo Gulizia³ (Coordinatore), Mauro Borzi⁴, Furio Colivicchi⁵, Alberto Menozzi⁶,
Giuseppe Musumeci⁷, Marino Scherillo⁸, Antonietta Ledda², Giuseppe Tarantini⁹, Piersilvio Gerometta¹⁰,
Giancarlo Casolo¹¹, Dario Formigli⁸, Francesco Romeo⁴, Roberto Di Bartolomeo¹²

¹U.O.C. Cardiologia Interventistica, Ospedale SS. Annunziata, Cosenza

²U.O. Cardiologia, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

³U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

⁴U.O.C. Cardiologia e Cardiologia Interventistica, Policlinico "Tor Vergata", Roma

⁵U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

⁶U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Parma

⁷Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

⁸Cardiologia Interventistica-UTIC, A.O. G. Rummo, Benevento

⁹Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Padova

¹⁰U.O. Cardiocirurgia, Istituto Humanitas Gavazzeni, Bergamo

¹¹S.C. Cardiologia, Nuovo Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

¹²U.O. Cardiocirurgia, Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Revisori del Documento

Antonio Francesco Amico, Matteo Cassin, Emilio Di Lorenzo, Luciano Moretti, Alessandro Parolari,
Emanuela Piccaluga, Paolo Rubartelli

Consensus Document Approval Faculty
in Appendice

The wide availability of drugs effective in reducing cardiovascular events and the use of myocardial revascularization have greatly improved the prognosis of patients with coronary artery disease. However, the combination of antithrombotic drugs to be administered before the exact knowledge of the coronary anatomy and before the consequent therapeutic strategy can, on one hand, allow to anticipate an optimal treatment but, on the other hand, may expose the patient to a bleeding risk not always necessary.

In patients with ST-elevation acute coronary syndrome with an indication to primary angioplasty, the administration of unfractionated heparin and aspirin is considered the pre-procedural standard treatment. The upstream administration of an oral P2Y12 inhibitor, even if not supported by randomized controlled trials, appears reasonable in view of the very high likelihood of treatment with angioplasty. In patients with non-ST elevation acute coronary syndrome, in which it is not always chosen an invasive strategy, the occurrence of bleeding can significantly weigh on prognosis, even more than the theoretical benefit of pretreatment. Fondaparinux is the anticoagulant with the most favorable efficacy/safety profile. Antiplatelet pretreatment must be selective, guided by the ischemic risk conditions, the risk of bleeding and the time schedule for coronary angiography.

In patients with stable coronary artery disease, generally treated with aspirin, pretreatment with clopidogrel is advisable in case of already scheduled angioplasty, and it appears reasonable in case of high likelihood, at least in patients at low bleeding risk. In patients candidate to surgical revascularization, aspirin is typically maintained and the oral P2Y12-inhibitor discontinued, with i.v. antiplatelet drug bridging in selected cases.

Anti-ischemic drugs are useful in controlling symptoms, but they have no specific indications with regard to revascularization procedures. Statins showed protective effects on periprocedural damage and late clinical events, when administered early. Although randomized data are lacking, it seems reasonable their pre-procedural administration, due to potential advantages without significant adverse effects.

Key words. Acute coronary syndromes; Anticoagulant agents; Antiplatelet agents; Coronary artery disease; Hemorrhage; Myocardial revascularization.

G Ital Cardiol 2016;17(6):462-490

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Caporale U.O.C. Cardiologia Interventistica, Ospedale Civile dell'Annunziata, Via F. Migliori 1, 87100 Cosenza
e-mail: roberto.caporale@gmail.com

1. Introduzione	463
2. Sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST	464
2.1 Farmaci antiaggreganti	464
2.1.1 Antiaggreganti orali	464
2.1.2 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	465
2.2 Farmaci anticoagulanti	465
2.3 Farmaci anti-ischemici	467
2.3.1 Betabloccanti	467
2.3.2 Calcioantagonisti	467
2.3.3 Nitrati	467
2.4 Statine	467
3. Sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST	468
3.1 Farmaci antiaggreganti	468
3.1.1 Antiaggreganti orali	468
3.1.2 Aspirina	469
3.1.3 Clopidogrel	469
3.1.4 Prasugrel	469
3.1.5 Ticagrelor	470
3.1.6 Vorapaxar	470
3.1.7 Antiaggreganti parenterali	471
3.1.7.1 Cangrelor	471
3.1.7.2 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	471
3.2 Le linee guida	471
3.3 Proposta di "schema decisionale" sul pretrattamento con inibitori del recettore piastrinico P2Y ₁₂	472
3.3.1 Pazienti a rischio ischemico molto alto	472
3.3.2 Pazienti a rischio ischemico alto	472
3.3.3 Pazienti a rischio ischemico moderato	473
3.3.4 Pazienti a rischio ischemico basso	473
3.4 Farmaci anticoagulanti	473
3.5 Farmaci anti-ischemici	475
3.5.1 Betabloccanti	475
3.5.2 Calcioantagonisti	475
3.5.3 Nitrati	475
3.6 Statine	475
4. Paziente con cardiopatia ischemica stabile	475
4.1 Farmaci antiaggreganti	475
4.2 Farmaci anticoagulanti	476
4.3 Farmaci anti-ischemici	477
4.4 Statine	477
5. Strategie di prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto	477
5.1 Il mezzo di contrasto	478
5.1.1 Quantità	478
5.1.2 Qualità	478
5.2 Strategie di prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto	478
6. Paziente con indicazione a bypass aortocoronarico	480
6.1 Antiaggreganti	480
6.2 Anticoagulanti	482
6.3 Betabloccanti	483
6.4 Statine	483
7. Conclusioni	485
8. Riassunto	485
9. Appendice	486
10. Bibliografia	486

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ACCOAST	Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction
ACT	Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
ADP	adenosina difosfato
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
aPTT	tempo di tromboplastina parziale attivato
ARMYDA RECAPTURE	Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty
ASA	aspirina
ATACAS	Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery
ATLANTIC	Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery
ATOLL	STEMI Treated With Primary Angioplasty and Intravenous Lovenox or Unfractionated Heparin

BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BPAC	bypass aortocoronarico
BRAVE-3	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3
CIN	nefropatia da mezzo di contrasto
CLARITY-TIMI 28	Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 28
CrCl	clearance della creatinina
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
dTT	tempo di trombina diluito
EARLY-ACS	Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
ESC	Società Europea di Cardiologia
EUROMAX	European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography
EYESHOT	EmploYEd antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalized in Italian cardiac care units
GPI	inibitori della glicoproteina IIb/IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HEAT-PPCI	How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Intervention
HMG-CoA	3-idrossi-3- metilglutaril coenzima A
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with RevascularizATIOn and Stents in Acute Myocardial Infarction
HR	hazard ratio
IC	intervallo di confidenza
INR	international normalized ratio
ISIS-1	International Study of Infarct Survival-1
MACE	eventi cardiovascolari avversi maggiori
MATRIX	Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox
MYTHOS	Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention
NAC	N-acetilcisteina
NAO	nuovi anticoagulanti orali
OASIS-5	Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes-5
OR	odds ratio
PAR-1	inibitori dei recettori delle proteasi attivate 1
PCI	procedura coronarica percutanea
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes
PT	tempo di protrombina
REMEDIAL II	Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II
SCA	sindrome coronarica acuta
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST
SCA-STE	sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST
SIC	Società Italiana di Cardiologia
SICCH	Società Italiana di Chirurgia Cardiaca
SICI-GISE	Società Italiana di Cardiologia Interventistica
STEMI	infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST
TAO	terapia anticoagulante orale
TIA	attacco ischemico transitorio
TRACER	Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome
TRILOGY ACS	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel - Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
UFH	eparina non frazionata

1. INTRODUZIONE

La rivascolarizzazione miocardica, sia percutanea (PCI) che chirurgica, rappresenta una delle più efficaci forme di trattamento delle sindromi coronariche acute (SCA) e della coronaropatia in generale. Negli ultimi anni è di molto aumentata la disponibilità di farmaci antitrombotici assai efficaci nel

ridurre le complicanze ischemiche della coronaropatia, al cui utilizzo è però legato un inevitabile incremento del rischio emorragico. Somministrare antiaggreganti e/o anticoagulanti prima di conoscere il quadro coronarografico, strategia definita di "pretrattamento", e quindi senza conoscere la scelta terapeutica che ne deriverà (solo terapia medica per coronaropatia assente o di modesto rilievo, angioplastica coronarica, bypass aortocoronarico [BPAC] o nessuna rivascularizzazione per elevato rischio o complessità) può però esporre senza vantaggio a complicanze emorragiche, o richiedere una rapida sospensione dei farmaci in caso di necessità di rivascularizzazione chirurgica. Il pretrattamento con antitrombotici può inoltre offrire benefici molto differenti in rapporto alle diverse condizioni cliniche di presentazione, risultando maggiore nei quadri acuti, dove prevale l'instabilità della placca aterosclerotica e la trombosi rispetto a condizioni di coronaropatia stabile.

In particolare è il pretrattamento con antiplastrinici orali, largamente diffuso sia nelle sindromi coronariche acute con sopraslivellamento del tratto ST (SCA-STE) che senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) ad essere oggetto di controversie. L'obiettivo che ci si prefigge nelle SCA-STE è di anticipare l'azione antiplastrinica per favorire la ricanalizzazione del vaso e prevenire prima possibile la trombosi dello stent, quasi sempre impiantato. Nelle SCA-NSTE il pretrattamento è utilizzato per ridurre il rischio di recidive ischemiche prima della rivascularizzazione e la necrosi periprocedurale in caso di angioplastica, oltre che per ridurre il rischio di trombosi di stent spesso impiantati. Non vi sono studi randomizzati che confermino il vantaggio di tale strategia. In particolare nelle SCA-STE lo studio ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery)¹ non ha dimostrato vantaggio del pretrattamento con ticagrelor in termini di ripercussione coronarica pre- e post-PCI primaria, mentre nelle SCA-NSTE il prasugrel, testato nel trial ACCOAST (Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction)², ha evidenziato un significativo incremento dei sanguinamenti in assenza di vantaggio rispetto agli endpoint ischemici. Questo dato ha contribuito a far sì che nelle più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulle SCA-NSTE³ si sottolinei che non può essere espressa un'indicazione chiara né a favore né contro il pretrattamento, rimuovendo la raccomandazione della somministrazione "as soon as possible" presente nella precedente versione⁴.

Anche le statine hanno dimostrato di poter ridurre complicanze ischemiche in caso di angioplastica coronarica e di avere un ruolo nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto (CIN), unitamente a differenti protocolli d'idratazione.

La numerosità di trattamenti disponibili e le diverse condizioni cliniche di presentazione possono di fatto rendere complessa la scelta della miglior associazione di farmaci da somministrare a pazienti da sottoporre a coronarografia, angioplastica o BPAC. Il quadro è reso ancora più complicato dalle raccomandazioni sulla tempistica di applicazione della strategia invasiva nelle SCA-NSTE³, in base alle quali i pazienti con aumento della troponina di origine ischemica, definiti a rischio alto, dovrebbero essere indirizzati a coronarografia entro 24h.

Con il presente documento di consenso, realizzato da esperti delle principali società scientifiche italiane del settore (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri [ANMCO], Società Italiana di Cardiologia [SIC], Società Italiana di Cardiologia Interventistica [SICI-GISE] e Società Italiana di Chirurgia Cardiaca [SICCH]), ci si propone di fornire uno strumento utile alla formulazione di schemi terapeutici il più possibile adattati al quadro clinico dei pazienti candidati a rivascularizzazione miocardica. Le raccomandazioni sono state espresse in tabelle presentate alla fine di ciascun capitolo dedicato al contesto clinico specifico.

2. SINDROME CORONARICA ACUTA CON SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST

2.1 Farmaci antiaggreganti

2.1.1 Antiaggreganti orali

I pazienti con SCA-STE sono generalmente sottoposti a coronarografia e angioplastica in tempi brevi rispetto alla diagnosi in conseguenza di una trombosi intracoronarica occlusiva, che comporta una marcata iperattività piastrinica. Tutto ciò rende difficile inibire efficacemente le piastrine al momento dell'angioplastica utilizzando farmaci orali, visti i tempi di metabolizzazione e biodisponibilità, mettendo in discussione la reale necessità di un pretrattamento con un inibitore del recettore P2Y₁₂.

Per quanto riguarda il clopidogrel, il beneficio del pretrattamento è stato valutato nel trial CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 28)⁵, studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo verso clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) in pazienti con SCA-STE trattati con fibrinolisi sistemica. Nel sottogruppo di pazienti sottoposti a PCI, comunque effettuata a distanza dalla trombolisi, il pretrattamento con clopidogrel rispetto alla somministrazione in laboratorio di emodinamica ha ridotto l'incidenza dell'endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico ricorrente o ictus senza un significativo aumento dei sanguinamenti⁶. Successivamente due piccoli studi su pazienti trattati con angioplastica primaria non hanno riscontrato un beneficio significativo del pretrattamento^{7,8}. La metanalisi ACTION ha evidenziato una significativa riduzione degli eventi ischemici maggiori e della mortalità legata al pretrattamento con clopidogrel, senza un incremento dei sanguinamenti maggiori⁹; tuttavia questa conclusione è gravata dai limiti di una metanalisi.

La superiorità di prasugrel (dose di carico 60 mg, mantenimento 10 mg/die per os) e ticagrelor (dose di carico 180 mg, mantenimento 90 mg x 2/die per os) rispetto al clopidogrel nella riduzione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico acuto ed eventi cerebrovascolari in pazienti con SCA è stata sancita da due grandi trial randomizzati: gli studi TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel - Thrombolysis In Myocardial Infarction 38)¹⁰ e PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes)¹¹. In entrambi i trial i nuovi antiaggreganti si sono dimostrati più vantaggiosi rispetto al clopidogrel anche nel sottogruppo con SCA-STE trattati con angioplastica^{12,13}.

Prasugrel e ticagrelor sono controindicati nei pazienti con pregresso ictus emorragico, in caso di disfunzione epatica moderata/severa e nei soggetti che necessitano terapia

anticoagulante cronica. Prasugrel è controindicato anche in caso di storia di attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus ischemico. Nei pazienti con età ≥ 75 anni o con peso < 60 kg, prasugrel non è risultato superiore rispetto a clopidogrel nella riduzione degli eventi cardiovascolari ed è quindi generalmente non consigliato. Nonostante il tema sia fortemente dibattuto, non esistono ad oggi trial randomizzati di confronto diretto fra prasugrel e ticagrelor. La consistenza dei dati nei pazienti con SCA-STE è stata valutata in una Consensus dell'ANMCO/SICI-GISE¹⁴, ma non si può concludere che vi sia evidenza scientifica di superiorità di un farmaco rispetto all'altro in questo contesto specifico.

Il trattamento preospedaliero con il ticagrelor è stato testato nello studio ATLANTIC¹ nel quale un totale di 1862 pazienti con SCA-STE sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco una dose di carico preospedaliera di ticagrelor o placebo al primo contatto medico. Il gruppo placebo ha ricevuto la dose di carico di ticagrelor al momento della PCI nel laboratorio di emodinamica. La differenza di tempo medio tra le due strategie è stata di soli 31 min. Non ci sono state differenze in termini di ripercussione coronarica pre- e post-PCI, che rappresentava l'endpoint primario. Dopo PCI non c'era alcuna differenza del tasso di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) tra i due bracci, ma il tasso di trombosi dello stent acuta e subacuta era più bassa nel gruppo del trattamento preospedaliero. Non si è evidenziata alcuna differenza di complicanze emorragiche o di effetti collaterali con la somministrazione preospedaliera di ticagrelor. Il trial mostra dunque un segnale favorevole al pretrattamento in termini di riduzione della trombosi di stent e di sicurezza, senza però aver raggiunto l'endpoint primario e senza una riduzione significativa dei MACE.

Le linee guida ESC¹⁵ raccomandano nel paziente con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) il pretrattamento con duplice terapia antiaggregante piastrinica a base di aspirina (ASA) (dose di carico 150-300 mg, mantenimento 75-150 mg/die, per os o e.v.) e di un inibitore P2Y₁₂, somministrati al momento del primo contatto medico, nonostante l'assenza di studi randomizzati che ne abbiano accertato il beneficio. Si può quindi concludere che è raccomandato pretrattare il paziente con ASA al primo contatto medico (sul territorio o in ambulanza); per quanto riguarda il secondo antiaggregante orale, preferenzialmente prasugrel o ticagrelor, pur non essendo dimostrata la superiorità dell'utilizzo in pretrattamento, se ne ritiene consigliabile la somministrazione precoce se l'organizzazione territoriale lo consente e soprattutto se il trasporto del paziente impiega oltre 30 min.

La somministrazione di clopidogrel (dose di carico 600 mg, dose di mantenimento 75 mg/die per os)¹⁶ va riservata ai casi in cui prasugrel e ticagrelor sono controindicati o non disponibili (Tabella 1).

2.1.2 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (GPI) sono stati studiati nelle SCA-STE per valutare se la loro somministrazione prima dell'esecuzione della coronarografia ("upstream"), fosse in grado di determinare un effetto antiaggregante potente e precoce, efficace già al momento dell'angioplastica.

Una metaregressione di De Luca et al.¹⁷ ha evidenziato una significativa associazione tra profilo di rischio del paziente e beneficio, in termini di riduzione di mortalità, della somministrazione di GPI. Tuttavia, molti degli studi inclusi erano stati condotti senza uso sistematico degli inibitori del recettore P2Y₁₂.

Il trial HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)¹⁸, in pazienti pretrattati con carico di clopidogrel, ha dimostrato la superiorità del trattamento con bivalirudina rispetto ad epirina non frazionata (UFH) associata ad abciximab. Lo studio BRAVE-3 (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3)¹⁹, pure condotto in pazienti pretrattati con carico di clopidogrel, non ha evidenziato vantaggi della somministrazione di abciximab sull'estensione della necrosi miocardica.

L'insieme di questi dati indica che l'utilizzo routinario upstream di un GPI (abciximab, eptifibatide o tirofiban) non fornisce vantaggi in termini di outcome aumentando il rischio emorragico²⁰. Esso è pertanto generalmente non indicato, ma può comunque essere considerato nei pazienti ad alto rischio trombotico e basso rischio emorragico, che si presentino in un centro senza laboratorio di emodinamica e richiedano il trasferimento ad un centro hub (Tabella 1)^{15,21}. L'utilizzo prevalente resta legato alla presenza di elevato carico trombotico evidenziato in corso di coronarografia.

2.2 Farmaci anticoagulanti

I farmaci anticoagulanti raccomandati nei pazienti con STEMI da sottoporre ad angioplastica primaria sono tre: l'UFH, l'enoxaparina e la bivalirudina¹⁵. I dosaggi, la via di somministrazione ed eliminazione e gli aggiustamenti necessari in caso di insufficienza renale sono riportati nella Tabella 2.

L'UFH è l'anticoagulante storicamente più utilizzato ed il cui uso è maggiormente consolidato avendo accompagnato lo sviluppo dell'angioplastica coronarica. Non vi sono dati specifici sulla somministrazione upstream nella SCA-STE indirizzata a PCI primaria, ma l'utilizzo routinario, derivato dai dati degli studi sulla trombolisi, appare ragionevole¹⁵.

L'enoxaparina non ha dimostrato di essere sostanzialmente migliore rispetto all'UFH per quanto riguarda la riduzione degli eventi ischemici ed emorragici. Nello studio ATOLL (STE-

Tabella 1. Pretrattamento con terapia antiaggregante in pazienti con sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST candidati ad angioplastica primaria.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
È raccomandata la somministrazione di aspirina (per os o e.v.).	I	B
L'aggiunta di un inibitore del recettore P2Y ₁₂ (per os) all'aspirina è raccomandata prima o durante angioplastica primaria	I	A
Opzioni:		
• Prasugrel, in pazienti di età < 75 anni, senza storia di ictus/TIA	I	B
• Ticagrelor	I	B
• Clopidogrel, se prasugrel e ticagrelor sono controindicati o non disponibili.	I	C
L'utilizzo upstream di GPI può essere preso in considerazione nei pazienti ad alto rischio che devono essere trasferiti da un centro senza laboratorio di emodinamica ad un centro <i>hub</i> .	IIb	B

GPI, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

Modificata da Steg et al.¹⁵.

Tabella 2. Anticoagulanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta con soprasslivellamento del tratto ST: dosaggi, via di somministrazione e di eliminazione, aggiustamenti necessari in caso di insufficienza renale ed in corso di angioplastica.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Via di eliminazione	Dose e via di somministrazione	Grave insufficienza renale
Enoxaparina	Inibitore del fattore X e II	Renale (principalmente)	Bolo e.v. di 0.5 mg/kg	1 mg/kg/die se CrCl 15-30 ml/min Controindicata se CrCl <15 ml/min
Eparina non frazionata	Inibitore del fattore X e II	Epatica	Bolo e.v. di 70-100 UI/kg, ridotto a 50-70 UI/kg se uso concomitante di GPI	Nessun adattamento necessario
Bivalirudina	Inibitore del fattore II	Proteasi (prevalente) Renale (circa 20%)	Bolo e.v. di 0.75 mg/kg al momento della PCI seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h fino a 4h dal termine della procedura	Se CrCl <30 ml/min ridurre l'infusione a 1 mg/kg/h Se dialisi ridurre l'infusione a 0.25 mg/kg/h

CrCl, clearance della creatinina; GPI, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa; PCI, procedura coronarica percutanea.

MI Treated With Primary Angioplasty and Intravenous Low-molecular-weight Heparin or Unfractionated Heparin)²² l'enoxaparina è stata confrontata con l'UFH in pazienti sottoposti a PCI primaria: l'incidenza dell'endpoint primario composto di morte a 30 giorni, reinfarto miocardico, inefficacia della procedura di rivascolarizzazione e sanguinamenti maggiori è risultata sovrapponibile nei due gruppi, anche se nel braccio enoxaparina vi è stata una riduzione nell'incidenza dell'endpoint secondario composto di morte, reinfarto miocardico e rivascolarizzazione urgente. Pertanto, anche in considerazione del fatto che l'UFH ha un inibitore, il solfato di protamina, che ne antagonizza immediatamente l'effetto in caso di complicanze emorragiche, si ritiene ragionevole preferire l'utilizzo dell'UFH all'enoxaparina nell'ambito dell'angioplastica primaria.

La bivalirudina è una possibile alternativa alle eparine, in particolar modo nei pazienti ad elevato rischio emorragico. Nello studio HORIZONS-AMI²³ la bivalirudina è stata testata nella PCI primaria rispetto all'associazione di UFH e GPI, prevalentemente abciximab, utilizzato in maniera routinaria. Lo studio ha evidenziato la superiorità della bivalirudina nella riduzione dei sanguinamenti maggiori in assenza di differenza nell'incidenza degli eventi ischemici. Di conseguenza gli endpoint primari, i sanguinamenti maggiori e il beneficio clinico netto, sono risultati significativamente ridotti nel braccio bivalirudina. Anche la mortalità totale e cardiovascolare è stata inferiore nei pazienti trattati con bivalirudina a 30 giorni e a 3 anni, nonostante un eccesso di trombosi acuta di stent. Lo studio EUROMAX (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography)²⁴ ha confrontato le due strategie di anticoagulazione, bivalirudina versus UFH o enoxaparina, nel contesto della somministrazione preospedaliera e nell'ambito di uno scenario più vicino alla pratica attuale rispetto allo studio HORIZONS-AMI, visto l'impiego opzionale (e non routinario) dei GPI in associazione all'eparina, la diffusione dell'approccio radiale e l'utilizzo dei nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂, prasugrel e ticagrelor. L'incidenza dell'endpoint primario, composto di morte e sanguinamenti maggiori, è risultato significativamente inferiore nel gruppo bivalirudina grazie alla riduzione dei sanguinamenti maggiori, non essendovi stata differenza di mortalità nei due gruppi. Lo studio ha però confermato l'incremento del rischio di trombosi di stent a 30 giorni (guidato dagli eventi occorsi nelle prime 24h) nel gruppo trattato con bivalirudina, nonostante l'utilizzo di prasugrel e ticagrelor

in circa la metà dei pazienti. Anche il trial HEAT-PPCI (How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Intervention)²⁵, randomizzato monocentrico, ha confrontato UFH e bivalirudina in un contesto attuale di PCI primaria, caratterizzato dall'uso dei GPI solo in "bailout", dall'utilizzo frequente dell'accesso radiale, dalla somministrazione dei nuovi inibitori prasugrel e ticagrelor e dall'utilizzo prevalente di stent medicati. L'incidenza dell'endpoint primario, composto di morte, reinfarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione miocardica urgente, è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con bivalirudina, in assenza di differenza nell'incidenza di sanguinamenti maggiori definiti secondo la classificazione BARC (Bleeding Academic Research Consortium). La trombosi di stent si è confermata più frequente nel gruppo bivalirudina.

Nel più recente studio MATRIX (Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox)²⁶, che ha confrontato UFH e bivalirudina nell'ambito di un'ampia popolazione di SCA di cui oltre la metà SCA-STE, non si è evidenziato un vantaggio dell'una o dell'altra strategia in termini di eventi ischemici cardiovascolari, né di beneficio clinico netto. All'interno del braccio trattato con bivalirudina è stata inoltre eseguita un'ulteriore randomizzazione per confrontare la sospensione del farmaco al termine della procedura rispetto al proseguimento dell'infusione per altre 4-6h. Anche in questo caso non si è dimostrata una differenza significativa con l'infusione prolungata della bivalirudina nel ridurre il rischio di eventi ischemici, inclusa la trombosi di stent.

Sulla base dei dati disponibili non è quindi possibile indicare un trattamento nettamente superiore rispetto agli altri, da applicarsi rigidamente a tutti i pazienti, ma esistono più alternative da considerare anche in base alle caratteristiche del paziente.

L'associazione di UFH e GPI garantisce un'ottima efficacia antitrombotica al prezzo di un aumentato rischio emorragico. Tale strategia andrà quindi preferita nei pazienti in cui il rischio ischemico è prevalente rispetto a quello emorragico, ad esempio nei pazienti più giovani e in quelli con ampio carico trombotico alla coronarografia, e nei sottogruppi in cui l'uso di GPI ha dimostrato maggiori benefici, quali i pazienti con una presentazione precoce nei quali il trombo intracoronarico è prevalentemente piastrinico, quindi maggiormente suscettibile all'azione di tali farmaci. Nei pazienti in cui si opta per

l'uso di GPI, diventa fondamentale ridurre il rischio di sanguinamento, ponendo attenzione a non sovradosare l'eparina, a privilegiare l'approccio radiale, e a considerare la somministrazione di farmaci reversibili, quali il tirofiban, che consentono di gestire con più sicurezza le eventuali complicanze emorragiche, considerando anche la somministrazione del solo bolo ad alto dosaggio oppure di infusioni di breve durata per ridurre il rischio di complicanze emorragiche²⁷.

Una possibile strategia alternativa è rappresentata dalla bivalirudina, che riduce il rischio di complicanze emorragiche ma che comporta un rischio maggiore di trombosi di stent, e che pertanto è senz'altro da preferirsi nei pazienti maggiormente esposti alle prime (anziani, pazienti di basso peso, uso dell'accesso femorale) o in quei pazienti in cui l'efficacia dei GPI è minore, come quelli a presentazione più tardiva. La bivalirudina andrà associata preferenzialmente ai nuovi farmaci antiaggreganti orali e si potrà in caso di necessità avvalersi dell'impiego di GPI. Al contrario, in un paziente già trattato con GPI è controindicata la somministrazione di bivalirudina.

In assenza di una strategia antitrombotica che si sia dimostrata nettamente superiore in corso di angioplastica primaria, le linee guida raccomandano la scelta del farmaco anticoagulante in base al bilancio del rischio ischemico e di quello emorragico nel singolo paziente in un'ottica di miglior rapporto rischio-beneficio.

Da un punto di vista pratico, anche se tutti gli anticoagulanti possono essere somministrati in pretrattamento durante il trasporto, è in generale preferibile utilizzare il bolo di UFH, in quanto tale opzione non condiziona in alcun modo le scelte successive in sala di emodinamica, dove si potrà proseguire con UFH da sola, oppure associando GPI, o si potrà utilizzare bivalirudina (che nello studio HORIZONS-AMI è stata somministrata con sicurezza in numerosi pazienti pretrattati con bolo di UFH) in base al bilancio di rischio ischemico-emorragico del paziente. Al contrario un pretrattamento con bivalirudina non consentirebbe l'eventuale "switch" ad eparina e costringerebbe inoltre all'impiego di GPI esclusivamente in "bailout".

La terapia anticoagulante va sospesa dopo l'angioplastica coronarica, eccetto che per quei pazienti in cui la stessa abbia un'indicazione indipendente dalla SCA (es. pazienti con protesi valvolari, fibrillazione atriale cronica, ecc.) o per la profilassi del tromboembolismo venoso (in relazione all'allettamento del paziente).

Un caso particolare è rappresentato dai pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) per specifica indicazione, che sviluppino una SCA-STE da trattare con angioplastica primaria. In questo specifico contesto non esistono studi randomizzati, ma pareri di esperti sui dati di letteratura²⁸. Che il paziente sia in trattamento con un'antagonista della vitamina K, tipicamente il warfarin, o con un nuovo anticoagulante orale, si ritiene necessario somministrare comunque una dose addizionale di anticoagulante. Le opzioni restano l'UFH, ma a un dosaggio ridotto, o la bivalirudina, per le minori complicanze emorragiche che induce.

2.3 Farmaci anti-ischemici

La terapia farmacologica dell'ischemia miocardica nel paziente con SCA-STE avviato alla PCI riveste un ruolo relativamente poco importante, prevalendo di gran lunga il peso della rivascolarizzazione.

In generale, il trattamento dell'ischemia è volto a ridurre la sofferenza delle cellule miocardiche, a proteggere il miocardio

e a controllare i sintomi del paziente, riducendo le richieste di ossigeno e/o aumentando l'apporto di ossigeno al miocardio, con il prevalente scopo di limitare gli effetti della trombosi coronarica sul miocardio limitando così l'area di necrosi.

2.3.1 Betabloccanti

I farmaci betabloccanti inibiscono l'effetto delle catecolamine circolanti agendo sui determinanti del consumo di ossigeno del miocardio grazie al loro effetto bradicardizzante, inotropo negativo, ed alla riduzione del postcarico, ed hanno dimostrato di ridurre la mortalità nelle fasi acute della SCA-STE in epoca pre-trombolitica²⁹. Il trial ISIS-1 (International Study of Infarct Survival-1)³⁰ ha dimostrato che la somministrazione endovenosa di atenololo è in grado di ridurre il rischio di arresto cardiaco e di reinfarto. Le evidenze di un beneficio della terapia betabloccante in epoca di ripercussione sia con trombolitici che con angioplastica primaria sono poco consistenti e largamente dibattute. L'impiego precoce ad alta dose si associa ad un aumento della mortalità³¹. Dati di registro più recenti mostrano come l'impiego endovenoso in pazienti a rischio di sviluppare shock cardiogeno si associ ad un aumento significativo di morte e shock nelle prime 24h³². Pertanto in pazienti con età avanzata, ipotensione, tachicardia e funzione sistolica sconosciuta la somministrazione precoce dei betabloccanti dovrebbe essere evitata.

I betabloccanti non sono indicati nei pazienti in cui si sospetti un vasospasmo. Resta possibile un loro utilizzo in acuto in pazienti con funzione sistolica conservata, soprattutto in presenza di pressione arteriosa e frequenza cardiaca elevate.

2.3.2 Calcioantagonisti

Il verapamil e il diltiazem posseggono efficacia simile ai betabloccanti nel controllare frequenza cardiaca e sintomi, ma mentre nella fase subacuta e cronica possono essere considerati una valida alternativa in caso di controindicazioni ai primi, nella fase acuta si sono dimostrati potenzialmente pericolosi e non vanno pertanto utilizzati³³.

2.3.3 Nitrati

Nelle linee guida ESC non si raccomanda l'impiego routinario dei nitrati¹⁵, tuttavia se ne riconosce l'utilità nella fase acuta nei pazienti con ipertensione o con insufficienza cardiaca, sempre che il paziente non sia ipoteso o non abbia un infarto del ventricolo destro. I nitrati restano farmaci comunque utili per controllare i sintomi.

2.4 Statine

Le statine sono farmaci registrati per il trattamento delle dislipidemie e producono il loro effetto clinico principale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e della sua frazione LDL, che riveste un ruolo fondamentale nella progressione della placca aterosclerotica. Tale modificazione dell'assetto lipidico è ottenuta mediante l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo. L'introduzione di questi agenti farmacologici nella pratica clinica ha rivoluzionato l'approccio al paziente con elevato rischio cardiovascolare, tanto in prevenzione primaria, che secondaria. In tutti gli studi clinici la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare³⁴. Ad ogni riduzione del colesterolo LDL di circa 40 mg/dl ottenuta in corso di terapia con statine, cor-

risponde una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari avversi maggiori di natura ischemica di circa il 25%³⁵.

Nei pazienti con STEMI, sulla base delle evidenze di grandi studi clinici, le linee guida dell'ESC¹⁵ raccomandano l'uso di statine ad alto dosaggio, che dovrebbero essere iniziate precocemente nel corso del ricovero e proseguite a lungo termine, con l'obiettivo di mantenere il colesterolo LDL almeno al di sotto di 70 mg/dl. Questo trattamento viene raccomandato indipendentemente dall'eventuale effettuazione di una terapia di riperfusione con trombolisi o con PCI primaria.

Le statine tuttavia, oltre a ridurre efficacemente il colesterolo LDL, sarebbero dotate di altri favorevoli effetti "non lipidici" a livello della parete dei vasi arteriosi, conosciuti come "effetti pleiotropici". A questi agenti, infatti, vengono ascritte proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, antiaggreganti ed antitrombotiche che, nel loro insieme, determinerebbero un miglioramento della disfunzione endoteliale ed una stabilizzazione della malattia vascolare aterosclerotica³⁶. Proprio in ragione dei possibili favorevoli effetti sulla parete arteriosa colpita dal processo aterosclerotico e sul microcircolo coronarico, le statine sono state impiegate nel tentativo di ridurre l'estensione del danno miocardico e favorire la riperfusione ottimale in corso di PCI primaria in pazienti con STEMI³⁷⁻⁴¹.

Nel loro complesso, le diverse esperienze disponibili nella letteratura scientifica internazionale sembrano indicare che alte dosi di statine ad elevata efficacia (atorvastatina 80 mg e rosuvastatina 40 mg), somministrate immediatamente prima di una procedura di PCI primaria in pazienti con SCA-STEMI, potrebbero ottenere i seguenti risultati:

- miglioramento degli indici di riperfusione epicardica (flusso TIMI e TIMI frame count) e miocardica (TIMI myocardial perfusion grade o myocardial blush grade);
- maggiore entità di riduzione e maggiore rapidità di risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST all'ECG;
- riduzione dell'incidenza del fenomeno di no-reflow;
- riduzione dei livelli di dismissione dei marcatori di danno miocardico;
- riduzione dell'estensione dell'area di necrosi miocardica.

Si deve tuttavia sottolineare che tutti gli studi sull'argomento risultano sottodimensionati per poter dimostrare un significativo effetto del pretrattamento con alte dosi di statine sugli eventi clinici maggiori peri e post-infartuali nelle SCA-STE³⁸. In considerazione dell'assenza di significativi effetti collaterali in fase acuta, se ne ritiene consigliabile la somministrazione quanto prima, laddove l'organizzazione della rete lo consenta anche in ambulanza.

In Italia la prescrizione delle statine è normata dalle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La più recente versione della nota 13 AIFA⁴², contenente le raccomandazioni relative alla rimborsabilità delle terapie ipolipemizzanti, indica come prima scelta terapeutica nei pazienti con SCA e/o sottoposti a rivascolarizzazione miocardica l'impiego di atorvastatina in dosi elevate (≥ 40 mg/die) (Tabella 3).

3. SINDROME CORONARICA ACUTA SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST

3.1 Farmaci antiaggreganti

3.1.1 Antiaggreganti orali

Il pretrattamento con farmaci antiaggreganti piastrinici è largamente diffuso nella pratica clinica, anche se in assenza di concordi evidenze scientifiche di una sua chiara efficacia. Le linee guida ESC sulle SCA-NSTE del 2011⁴ raccomandavano la somministrazione di ASA e di inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ "as soon as possible", mentre la versione del 2015³ suggerisce che il trattamento debba essere attuato precocemente dal momento della diagnosi di SCA, senza però poter fornire indicazioni certe circa la tempistica della sua attuazione.

Le SCA-NSTE rappresentano uno spettro eterogeneo di condizioni fisiopatologiche. Poiché la forma prevalente di infarto miocardico è quella di tipo 1, ovvero conseguente alle complicanze dell'aterotrombosi quali erosione o rottura di placca⁴³, vi è un forte razionale terapeutico nel blocco dell'attivazione piastrinica mediante l'utilizzo di antiaggreganti. L'azione di tali farmaci si manifesta a diversi livelli dell'atti-

Tabella 3. Pretrattamento farmacologico in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST candidati ad angioplastica primaria.

	Raccomandato	Opzionale (SI>no)	Opzionale (NO>si)	Mai
Anticoagulanti	UFH	Enoxaparina ^a Bivalirudina ^b	–	Fondaparinux altre EBPM
Antiaggreganti per os	ASA ^c	Prasugrel ^d Ticagrelor ^d	Clopidogrel ^d	–
Antiaggreganti e.v.	ASA ^e	–	Abciximab ^f Eptifibatide ^f Tirofiban ^f	–
Anti-ischemici	–	Betabloccanti, NTG	–	–
Statina	–	Atorvastatina	–	–

ASA, aspirina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; NTG, nitroglicerina; UFH, eparina non frazionata.

^ain alternativa a UFH.

^bin aggiunta o alternativa a UFH.

^cin alternativa ad ASA e.v.

^din aggiunta ad ASA.

^ein alternativa ad ASA per os.

^fin pazienti a basso rischio emorragico e alto rischio ischemico da trasferire ad Hub, in associazione ad ASA e inibitori del recettore P2Y₁₂.

vazione piastrinica. L'ASA è in grado di inattivare in maniera irreversibile la ciclo-ossigenasi 1, enzima coinvolto nella sintesi di trombano A₂; gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ inibiscono l'aggregazione piastrinica mediata dall'adenosina difosfato (ADP); i GPI sono in grado di bloccare la via finale dell'aggregazione piastrinica rappresentata dal legame delle piastrine al fibrinogeno; gli inibitori dei recettori delle proteasi attivate 1 (PAR-1), infine, antagonizzano l'azione della trombina su tali recettori⁴⁴.

Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ sono riportate nella Tabella 4.

La conoscenza dell'anatomia coronarica e la rivascolarizzazione con angioplastica o con la chirurgia eventualmente necessarie hanno grande efficacia nel ridurre l'incidenza di morte e reinfarto intraospedalieri^{45,46}. Le linee guida raccomandano di eseguire una stratificazione del rischio sia ischemico che emorragico al momento della diagnosi (indicazione di classe I, livello di evidenza A)³. Sulla base di caratteristiche cliniche, laboratoristiche, elettrocardiografiche o sul risultato di score di rischio, la strategia invasiva è da eseguirsi:

- immediatamente (entro 2h dalla diagnosi) per pazienti con instabilità emodinamica o elettrica in presenza di almeno un criterio di rischio ischemico molto elevato;
- precocemente (entro 24h dalla diagnosi) in pazienti stabili dal punto di vista emodinamico o elettrico ma con presenza di almeno un criterio di rischio ischemico elevato, tra i quali vi è l'incremento della troponina;
- entro 72h dalla diagnosi in pazienti con presenza di almeno un criterio di rischio ischemico intermedio, con troponina negativa (Figura 1).

3.1.2 Aspirina

Il trattamento con basse dosi di ASA (75-100 mg) si è dimostrato efficace nei pazienti affetti da angina instabile⁴⁴; l'incidenza di infarto del miocardio o morte è risultata ridotta in quattro trial clinici randomizzati nell'era pre-PCI⁴⁷⁻⁵⁰. Una metanalisi di questi quattro studi ha mostrato una riduzione significativa a 2 anni del 46% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori⁵¹. Non esistono tuttavia dati specifici sulla somministrazione prima di una strategia invasiva, anche se decenni di pratica clinica hanno portato a raccomandare la somministrazione di ASA appena posta la diagnosi di SCA.

3.1.3 Clopidogrel

La rapida diffusione del trattamento con clopidogrel, inibitore irreversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂, è conseguita ai risultati del trial CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)⁵², in cui l'aggiunta del clopidogrel all'ASA in pazienti con SCA ha portato ad una riduzione del 20% dell'endpoint primario di morte, infarto miocardico o ictus ad 1 anno (hazard ratio [HR] 0.81; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.72-0.90; p<0.001), con un beneficio evidenziato già dopo 2h dalla somministrazione. Il concetto di pretrattamento deriva dall'analisi del sottogruppo dei pazienti sottoposti a PCI⁵³, nei quali si evidenzia a 30 giorni una riduzione del 30% dell'endpoint primario di morte, infarto o ictus ad 1 anno (HR 0.70; IC 95% 0.50-0.97; p=0.03). Va sottolineato che in questo trial, come nella maggior parte degli studi di quel periodo, il tempo intercorso tra il pretrattamento e la PCI è stato in media di 10 giorni.

3.1.4 Prasugrel

Nel trial TRITON-TIMI 38¹⁰ sono stati randomizzati complessivamente 13 608 pazienti affetti da SCA ad alto rischio ische-

Tabella 4. Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Via di somministrazione	Orale	Orale	Orale
Dosaggio	300-600 mg carico poi 75 mg/die	60 mg carico poi 10 mg/die	180 mg carico poi 90 mg bid
Dosaggio per eGFR <15 ml/ min/1.73 m ²	Usare solo in caso di indicazioni particolari (es. prevenzione della trombosi di stent)	Non raccomandato	Non raccomandato
Legame al recettore	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile
Attivazione ^a	Profarmaco con un metabolismo epatico variabile ^b	Profarmaco con un metabolismo epatico prevedibile ^b	Farmaco con un metabolita attivo addizionale ^b
Cinetica di inibizione dell'aggregazione piastrinica	23% ad 1h 40-60% a 4-6h dopo carico di 600 mg	80% ad 1h	79% ad 1h 93% a 2.2h
Comparsa dell'effetto dopo dose di carico	2-6h	30 min	30 min
Durata dell'effetto	3-10 giorni	7-10 giorni	3-5 giorni
Emivita della forma attiva	30-60 min	30-60 min	6-12h
Inibizione del reuptake dell'adenosina	No	No	Si

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata.

^a50% dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP.

^bla comparsa dell'effetto potrebbe essere ritardata in caso di rallentato transito intestinale (es. dall'utilizzo di oppiacei).

Modificata da Roffi et al.³.

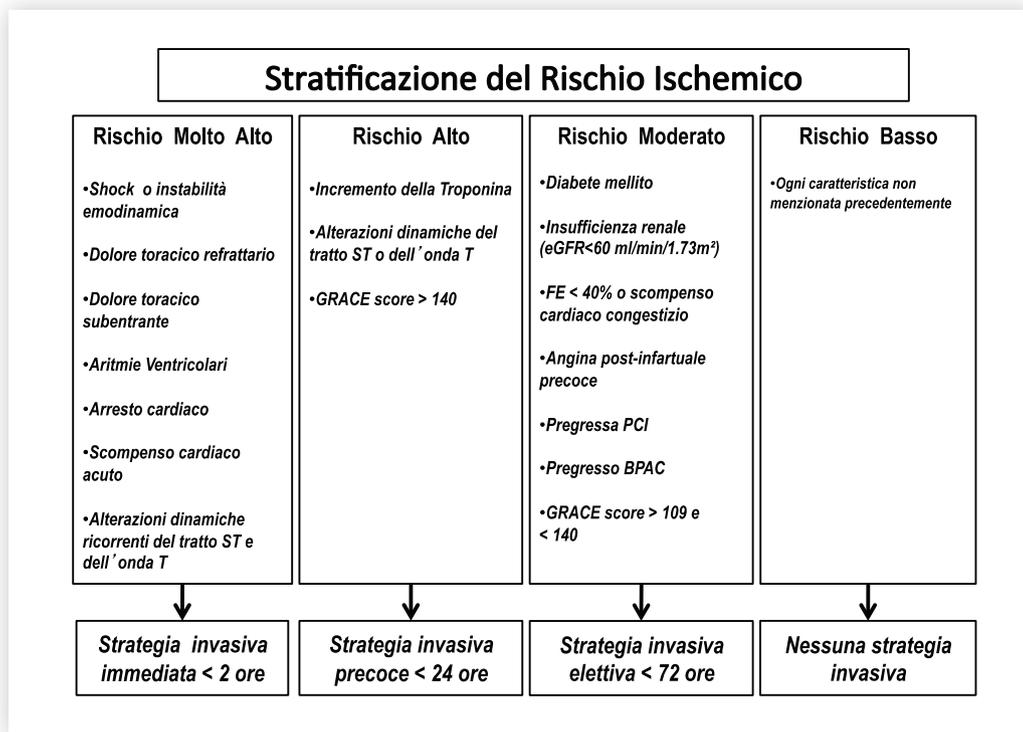


Figura 1. Stratificazione del rischio ischemico.

BPAC, bypass aortocoronarico; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FE, frazione di eiezione; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; PCI, procedura coronarica percutanea. Adattata da Roffi et al.³.

mico avviati a PCI. Nei 10 074 pazienti con SCA-NSTE⁵⁴, gli eventi cardiovascolari ricorrenti sono risultati ridotti a 15 mesi nel gruppo prasugrel rispetto al clopidogrel, soprattutto per una riduzione significativa di incidenza di infarto miocardico. I sanguinamenti maggiori TIMI non correlati a BPAC sono risultati più frequenti nel gruppo di trattamento con prasugrel così come i sanguinamenti fatali.

Il pretrattamento con prasugrel è stato oggetto di studio nel trial clinico ACCOAST², nel quale sono stati randomizzati complessivamente 4033 pazienti con SCA-NSTE con incremento dei valori basali di troponina, avviati a PCI dalle 2h alle 48h dopo la randomizzazione, a ricevere due strategie diverse di trattamento: un pretrattamento con carico orale di 30 mg di prasugrel seguiti da un ulteriore carico orale di 30 mg di prasugrel al momento della PCI con successiva assunzione di 10 mg/die, o la somministrazione del carico orale di 60 mg di prasugrel prima della PCI in sala di emodinamica, seguiti dall'assunzione di 10 mg/die. La durata media del pretrattamento è stata di 4.3h. Solo il 69% dei pazienti ha eseguito PCI, mentre il 6% è stato sottoposto a rivascolarizzazione chirurgica. I restanti pazienti sono stati trattati in modo conservativo. A 7 giorni nel braccio dei pazienti randomizzati al pretrattamento non si è osservata una riduzione dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto, ictus, rivascolarizzazione urgente o utilizzo di GPI in "bailout" rispetto al gruppo di trattamento pre-PCI. I sanguinamenti maggiori TIMI a 7 giorni sono risultati significativamente aumentati nel gruppo pretrattamento (2.6 vs. 1.4%; HR 1.90; IC 95% 1.19, 3.02; p=0.006). Pertanto, in base ai suddetti risultati, il pretrattamento con prasugrel nei pazienti con SCA-NSTE non viene raccomandato.

3.1.5 Ticagrelor

Nel sottogruppo dei pazienti affetti da SCA-NSTE (n=11 080) del trial PLATO, randomizzati ad un trattamento con clopidogrel al dosaggio di 75 mg/die dopo carico orale di 300 o 600 mg, o ad un trattamento con ticagrelor al dosaggio di 90 mg bid dopo carico orale di 180 mg per 1 anno, l'endpoint primario composito di efficacia (morte cardiovascolare, infarto o ictus) è risultato significativamente ridotto dal ticagrelor rispetto al clopidogrel⁵⁵. Le differenze nel tasso di insorgenza di eventi emorragici sono risultate simili nel sottogruppo con SCA-NSTE rispetto ai risultati dell'intera popolazione, con evidenza di un incremento significativo di sanguinamenti maggiori non correlati a BPAC rispetto al clopidogrel, ma senza un incremento di sanguinamenti fatali o associati a pericolo di vita. Lo studio prevedeva la somministrazione del ticagrelor o del clopidogrel prima di un eventuale studio coronarografico, ma non sono disponibili i dati relativi ai pazienti pretrattati rispetto ai non pretrattati.

3.1.6 Vorapaxar

Il pretrattamento con questo inibitore dei recettori PAR-1 espressi sulle piastrine ed attivati dalla trombina è stato studiato nel trial TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome)⁵⁶, che ha arruolato complessivamente 12 944 pazienti affetti da SCA-NSTE, trattati con ASA (nel 97% dei pazienti) e clopidogrel (nell'87% dei pazienti), e randomizzati al pretrattamento con una dose di carico di 40 mg di vorapaxar seguiti da una dose di mantenimento di 2.5 mg/die rispetto al placebo. La dose di carico è stata somministrata in media 3.5h prima della procedura di PCI. Ad un follow-up medio di 502 giorni l'endpoint primario composi-

to di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ischemia ricorrente e rivascularizzazione urgente non ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi, mentre i sanguinamenti maggiori sono risultati molto più frequenti nel gruppo trattato con vorapaxar, con un marcato incremento delle emorragie intracraniche (HR 3.39; IC 95% 1.78-6.45; $p=0.001$). Pertanto il pretrattamento con vorapaxar non viene raccomandato³. Il vorapaxar non è al momento disponibile in Italia.

3.1.7 Antiaggreganti parenterali

3.1.7.1 CANGRELOR

Il cangrelor è un inibitore reversibile diretto del recettore piastrinico P2Y₁₂ a somministrazione endovenosa, con emivita plasmatica di 3-6 min, rapida ed efficace inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP e risoluzione dell'effetto antiplastrinico in 30-60 min dalla sospensione dell'infusione.

L'utilizzo del cangrelor rispetto al clopidogrel in pazienti da sottoporre a PCI è stato testato in tre trial, somministrandolo sia all'inizio che durante o dopo la PCI⁵⁷⁻⁵⁹. Una metanalisi di questi tre lavori, nella quale il 70% circa dei pazienti era sottoposto a PCI per SCA, ha mostrato che l'infusione di cangrelor ha ridotto del 19% il rischio relativo dell'endpoint composito (morte periprocedurale, infarto miocardico, rivascularizzazione guidata dall'ischemia e trombosi di stent), con una riduzione del 39% del solo rischio di trombosi di stent rispetto al clopidogrel⁶⁰. Si è registrato un aumento dei sanguinamenti maggiori e minori ma non della necessità di trasfusioni.

Alla luce di tali dati le linee guida ESC suggeriscono di prendere in considerazione il pretrattamento con cangrelor in pazienti che non abbiano assunto un inibitore del recettore P2Y₁₂ con una classe di raccomandazione IIb A³. Il cangrelor non è al momento disponibile in Italia.

3.1.7.2 INIBITORI DELLA GLICOPROTEINA IIb/IIIa

L'utilizzo upstream di GPI è stato oggetto di studio di due trial. L'ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy)⁶¹ ha arruolato complessivamente 9207 pazienti affetti da SCA-NSTE a rischio ischemico moderato o alto e indirizzati a strategia invasiva precoce, randomizzandoli a tre trattamenti: bivalirudina da sola; eparina sodica o a basso peso molecolare associata a GPI; bivalirudina associata a GPI. I pazienti assegnati al braccio eparina con GPI e quelli assegnati al braccio bivalirudina con GPI venivano successivamente randomizzati ad una somministrazione dei GPI upstream o differita nel laboratorio di emodinamica al momento della PCI. La strategia di somministrazione differita dei GPI ha portato ad una riduzione significativa a 30 giorni dei sanguinamenti maggiori non correlati a BPAC senza ottenere un impatto significativo sull'endpoint primario di efficacia (morte, infarto miocardico o rivascularizzazione). Nel trial EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome)⁶² 9492 pazienti affetti da SCA-NSTE avviati a strategia invasiva sono stati randomizzati ad un braccio di pretrattamento con eptifibatide o placebo rispetto ad un braccio di utilizzo opzionale dopo l'angiografia e durante la PCI. L'endpoint primario era un endpoint composito di morte, infarto, rivascularizzazione urgente o "thrombotic bailout" a 96h. Nei pazienti del braccio di utilizzo supplementare del GPI solo il 39% ha effettuato tale trattamento durante la PCI. Lo studio non ha evidenziato una significativa riduzione dell'endpoint primario a 96h nel braccio del pretrattamento rispetto al braccio di utilizzo opzionale.

Il pretrattamento con GPI determinava un incremento significativo a 120h di sanguinamenti maggiori. Infine, in una metanalisi che ha preso in considerazione anche i due suddetti studi per complessivi 19 929 pazienti affetti da SCA-NSTE ad alto rischio sottoposti a trattamento invasivo precoce, è stato evidenziato che il pretrattamento con GPI non porta ad una differenza significativa di mortalità o di ricorrenza di infarto miocardico a 30 giorni, registrando un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori⁶³. Pertanto il pretrattamento con GPI non viene raccomandato³.

3.2 Le linee guida

Le linee guida ESC³ raccomandano la somministrazione di ASA in tutti i pazienti, in assenza di controindicazioni. L'utilizzo di un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ viene raccomandato in aggiunta al trattamento con ASA per 12 mesi, a meno che non sia presente un eccessivo rischio di sanguinamento. Il prasugrel viene raccomandato in assenza di controindicazioni (precedente emorragia intracranica, precedente ictus o ischemia cerebrale transitoria su base ischemica o in presenza di sanguinamento in atto) nei pazienti che si sottopongono a PCI (indicazione di classe I con livello di evidenza B). Non viene raccomandato il suo utilizzo prima di uno studio coronarografico (ad anatomia coronarica sconosciuta) con indicazione di classe III e livello di evidenza B. Il ticagrelor viene raccomandato, in assenza di controindicazioni (precedente emorragia intracranica o presenza di sanguinamento in atto) in tutti i pazienti a rischio ischemico moderato-alto, indipendentemente dalla strategia di trattamento iniziale, inclusi i pazienti che assumevano precedentemente il clopidogrel (indicazione di classe I con livello di evidenza B). Il clopidogrel viene raccomandato per i pazienti che non possono assumere il ticagrelor o il prasugrel o che richiedono TAO.

Al pretrattamento le linee guida dedicano un paragrafo apposito. L'utilizzo di un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ in aggiunta all'ASA nel paziente con SCA-NSTE viene consigliato "precocemente" ed indipendentemente dalla strategia di trattamento iniziale. Basandosi sui risultati negativi del trial ACCOAST, le linee guida precludono il pretrattamento con il prasugrel, mentre sottolineano come non sia stata adeguatamente studiata la strategia del pretrattamento farmacologico per il ticagrelor e per il clopidogrel. Nei pazienti nei quali sia stato programmato un trattamento conservativo, viene consigliato l'utilizzo di un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂, preferibilmente del ticagrelor al più presto possibile dalla diagnosi di SCA.

Riguardo al pretrattamento con inibitori del recettore P2Y₁₂, sono stati pubblicati recentemente diversi editoriali. De Luca et al.⁶⁴ sottolineano come il pretrattamento con doppia antiaggregazione piastrinica orale sia ampiamente diffuso sia negli Stati Uniti che in Europa, visto il ritardo osservato nella pratica clinica dall'ingresso in ospedale del paziente affetto da SCA-NSTE all'esecuzione della coronarografia. I dati provenienti dal registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)⁶⁵ mostrano come tali pazienti a rischio ischemico moderato-alto spesso non siano neanche sottoposti a studio coronarografico, e quando esso viene eseguito, il tempo tra l'ingresso in ospedale e la coronarografia è superiore alle 72h nel 35% dei casi e addirittura superiore ai 7 giorni nel 9% dei casi. Nel registro EYESHOT (EmployEd antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalized in Italian cardiac care units)⁶⁶ la mediana del tempo all'esecu-

zione della coronarografia è risultata pari a 33.9h nell'intera popolazione, di 29.4h nei pazienti ricoverati direttamente nei centri con disponibilità di emodinamica, ma di 57.5h in quelli trasferiti dopo ricovero in centro spoke.

Capodanno e Angiolillo⁶⁷ sostengono che il bilancio tra efficacia e sicurezza del pretrattamento con antiaggreganti piastrinici dovrebbe essere valutato in funzione dell'accesso precoce all'angiografia coronarica, ed indicano le evidenze che mostrano come sia ragionevole considerare il differire la somministrazione degli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂. Innanzitutto la possibilità di una rivascolarizzazione chirurgica non è trascurabile, e l'antiaggregazione solo con ASA può portare a una procedura chirurgica più precoce e sicura, riducendo le complicanze emorragiche. Il pretrattamento può poi tradursi in un "over-treatment" di quella significativa quota di pazienti in cui la coronarografia esclude una malattia significativa, che può raggiungere il 20-30% (25% nel TRILOGY ACS [Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes])⁶⁸. Inoltre rispetto all'epoca del CURE il ricorso ad una strategia invasiva avviene con tempi di accesso al laboratorio di emodinamica in costante riduzione, anche se non ancora ottimali e disponiamo di inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ più potenti ed a più rapida azione rispetto al clopidogrel.

Zeymer et al.⁶⁹ suggeriscono che nei pazienti con una scelta iniziale di strategia invasiva, se si sceglie il clopidogrel, per l'inizio ritardato della sua azione antiaggregante e per la riduzione dei MACE osservata dalla metanalisi di Bellemain-Appaix et al.⁷⁰ è possibile eseguire il pretrattamento in tutti i pazienti con sospetta SCA-NSTE, eccetto in quelli che presentano un alto rischio emorragico e una bassa probabilità di malattia coronarica.

Infine Collet et al.⁷¹ propongono che il pretrattamento possa essere considerato solamente quando una strategia invasiva rapida non sia un'opzione percorribile, come negli ospedali sprovvisti di laboratorio di emodinamica, o in presenza di un alto rischio ischemico in pazienti con diagnosi certa di SCA che con molta probabilità non verranno sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica mediante BPAC.

A chiarire se il risultato negativo dell'ACCOAST sia dipeso dall'azione specifica del prasugrel (o dalla sua modalità di somministrazione con "doppio carico") o se il pretrattamento con antiplastrinici non determini vantaggi quando utilizzato come strategia su tutta la popolazione SCA-NSTE potrebbe contribuire il trial DUBIUS (Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y₁₂ Receptor Blockers)⁷², primo studio spontaneo italiano sostenuto da SICI-GISE che randomizzerà a ticagrelor upstream o dopo coronarografia pazienti con SCA-NSTE, con ulteriore randomizzazione dopo la coronarografia a prasugrel o ticagrelor dei pazienti non pretrattati che abbiano indicazione alla PCI.

3.3 Proposta di "schema decisionale" sul pretrattamento con inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂

Tenendo conto delle evidenze scientifiche riportate sull'opportunità del pretrattamento antiaggregante piastrinico, si propone uno schema decisionale basato sulla valutazione del rischio ischemico, del rischio emorragico e del timing dell'esecuzione della coronarografia.

Il rischio ischemico è valutato secondo i criteri delle linee guida ESC (Figura 1)³.

Nella valutazione del rischio emorragico abbiamo considerato lo score CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines)⁷³. Nelle linee guida ESC del 2011 l'utilizzo di tale score nella stratificazione del rischio emorragico veniva raccomandato con livello IB⁴; nella versione del 2015 si osserva che lo score non è stato testato nei pazienti con strategia conservativa ma che comunque "ha un ragionevole valore predittivo di sanguinamenti maggiori nei pazienti con SCA sottoposti a coronarografia" e che il suo utilizzo "può essere considerato" (raccomandazione di livello IIb B)³. La scelta di un valore di cut-off pari a 50, pur se non derivato da studi randomizzati e quindi non tassativo, identifica pazienti ad alto rischio di sanguinamenti maggiori (pari al 13% nel registro), e vuole stimolare al ricorso a metodi oggettivi di valutazione del rischio emorragico, generalmente sottoutilizzati.

Le considerazioni sul timing dell'esecuzione della coronarografia tengono conto della consolidata evidenza che, soprattutto per i pazienti ad alto rischio ischemico per i quali essa viene raccomandata entro le 24h, tale intervallo non viene rispettato in una considerevole percentuale di pazienti in Italia⁶⁶, in Europa^{74,75} e negli Stati Uniti⁶⁵. È ragionevole pensare che in una quota di pazienti tale differimento sia intenzionale, ovvero legato a condizioni cliniche concomitanti che consiglino una stabilizzazione prima di effettuare la coronarografia; in molti altri casi però il ritardo deriva da condizioni organizzative, in particolare dall'indisponibilità di posto letto in ospedale con laboratorio di emodinamica.

Il peso della raccomandazione viene rappresentato in scala colorata: in verde il trattamento generalmente raccomandato, in giallo il trattamento opzionale ma sul quale prevale un parere favorevole, in arancio un trattamento possibile ma solo in casi selezionati, ed infine in rosso i trattamenti controindicati.

3.3.1 Pazienti a rischio ischemico molto alto

Nei pazienti con SCA-NSTE a rischio ischemico molto alto, che vanno avviati a un trattamento invasivo immediato (entro 2h), la necessità di intervento in tempi rapidi fa sì che il carico orale di inibitore del recettore P2Y₁₂ non abbia il tempo di essere efficace ai fini della procedura; la sua somministrazione sarebbe eventualmente finalizzata alla più precoce prevenzione della trombosi di stent. La scelta in questo sottogruppo di pazienti deve tenere conto della necessità di una rapida inibizione piastrinica in caso di scelta di trattamento con PCI, che sarebbe più efficace con l'utilizzo di GPI, con somministrazione dell'inibitore P2Y₁₂ in sala di emodinamica in caso di PCI, e della più elevata prevalenza di malattia trivale a potenziale indicazione chirurgica.

Il pretrattamento con ticagrelor o prasugrel non è comunque escluso, soprattutto quando il rischio ischemico superi di gran lunga quello emorragico e la probabilità di chirurgia non sia elevata.

3.3.2 Pazienti a rischio ischemico alto (Figura 2A)

I pazienti con SCA-NSTE a rischio ischemico alto, generalmente troponino-positivi o con almeno uno dei criteri di rischio elevato elencati nella Figura 1, hanno indicazione a un trattamento invasivo precoce (entro 24h), ma tale tempistica non è sempre rispettata, soprattutto nei pazienti inizialmente ricoverati in centri senza emodinamica.

In presenza di un rischio emorragico molto elevato, rappresentato da un valore del CRUSADE score ≥ 50 , il pretrattamento appare generalmente non consigliabile. In caso di esecuzione della coronarografia prevedibilmente entro 24h è sconsigliato pretrattare il paziente (casella rossa), e se risulterà indicata la PCI, si potrà somministrare il carico di inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ dopo l'angiografia. Solo se il tempo di esecuzione della coronarografia sarà prevedibilmente >24h, visto l'aumentato tempo di esposizione al rischio ischemico, si potrà considerare il pretrattamento in casi selezionati (casella arancione, NO>si).

In presenza di un CRUSADE score <50, se è possibile effettuare lo studio coronarografico entro le 24h, il pretrattamento, pur se non è obbligatorio è comunque possibile, sulla base del giudizio clinico (casella gialla, Si=No). Nell'impossibilità di eseguire lo studio coronarografico entro le 24h, il pretrattamento con inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ andrebbe invece attuato il prima possibile (casella verde).

Nei pazienti affetti da SCA-NSTE ad alto rischio ischemico che vengono avviati ad una strategia inizialmente conservativa, il trattamento con inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ è consentito e va attuato il prima possibile, preferibilmente con ticagrelor o con clopidogrel, sempre tenendo conto del rischio emorragico.

3.3.3 Pazienti a rischio ischemico moderato (Figura 2B)

I pazienti con SCA-NSTE a rischio ischemico moderato, con troponina negativa ma almeno uno dei criteri di rischio moderato elencati nella Figura 1, hanno indicazione a un trattamento invasivo elettivo (entro 72h). Tale intervallo rende più lungo il periodo di esposizione sia al rischio ischemico (comunque minore per la negatività della troponina) che a quello emorragico.

In presenza di un CRUSADE score ≥ 50 , il pretrattamento non è generalmente consigliato. In caso di esecuzione della

coronarografia nelle 72h è sconsigliato pretrattare il paziente (casella rossa), e se è indicata la PCI, si potrà somministrare il carico di inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ dopo l'angiografia. Solo se il tempo di esecuzione della coronarografia sarà prevedibilmente superiore alle 72h, visto l'aumentato tempo di rischio ischemico, si considererà il pretrattamento (casella arancione, NO>si).

In presenza di un CRUSADE score <50, se è possibile effettuare lo studio coronarografico entro le 72h dal primo contatto medico, il pretrattamento non è obbligatorio ma comunque possibile, sulla base dell'orientamento clinico (casella gialla, Si=No). Nella previsione di non effettuare lo studio coronarografico entro le 72h, il pretrattamento con inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ andrebbe invece attuato (casella verde).

Nei pazienti affetti da SCA-NSTE a rischio ischemico moderato che vengono avviati ad una strategia iniziale conservativa, il trattamento con inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ è consentito e va attuato il prima possibile, preferibilmente con ticagrelor o con clopidogrel, sempre tenendo conto del rischio emorragico.

3.3.4 Pazienti a rischio ischemico basso

Nei pazienti con SCA-NSTE a basso rischio ischemico (in assenza di alcun criterio di rischio elencato nella Figura 1), con indicazione all'esecuzione di un test provocativo per la ricerca di ischemia inducibile, non è indicato l'utilizzo dell'inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ in quanto esporrebbe il paziente ad un aumento del rischio di sanguinamento in assenza di un beneficio in termini di riduzione del rischio ischemico.

3.4 Farmaci anticoagulanti

La somministrazione della terapia anticoagulante per via parenterale è indicata al momento della diagnosi di SCA-NSTE in associazione alla terapia antiaggregante al fine di ridurre

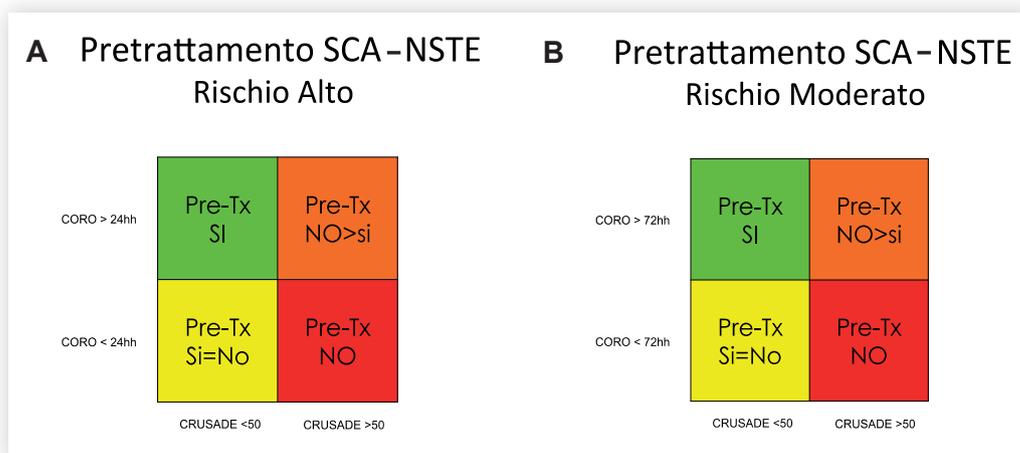


Figura 2. Schema decisionale sul pretrattamento con inibitore del recettore P2Y₁₂ per pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST a rischio ischemico alto (A) o moderato (B).

CORO, coronarografia; CRUSADE, Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines; Pre-Tx, pretrattamento.

CORO <24hh: esecuzione della coronarografia prevedibilmente entro le 24h dal ricovero.

CORO >24hh: esecuzione della coronarografia prevedibilmente oltre le 24h dal ricovero.

CORO <72hh: esecuzione della coronarografia prevedibilmente entro le 72h dal ricovero.

CORO >72hh: esecuzione della coronarografia prevedibilmente oltre le 72h dal ricovero.

CRUSADE <50: valore dello score CRUSADE <50⁷³.

CRUSADE >50: valore dello score CRUSADE >50⁷³.

il rischio di eventi ischemici ricorrenti³. È comunque sempre necessario l'attento bilanciamento tra rischio ischemico ed emorragico prima della scelta della terapia anticoagulante. Tra i pazienti per i quali è preferibile evitare un pretrattamento anticoagulante in previsione di PCI figurano in primo luogo quelli a rischio emorragico particolarmente elevato, quali ad esempio i pazienti con SCA in corso di anemizzazione oppure quelli in TAO. In caso di rischio ischemico elevato è fortemente consigliata l'esecuzione della coronarografia in tempi brevi, per ridurre al minimo la possibilità di recidive ischemiche.

Gli anticoagulanti raccomandati nel contesto delle SCA-NSTE sono il fondaparinux, l'enoxaparina, l'UFH e la bivalirudina. I dosaggi, la via di somministrazione e di eliminazione, e gli aggiustamenti posologici necessari in caso di insufficienza renale ed in corso di PCI per le diverse molecole sono riportati in Tabella 5.

L'anticoagulante di prima scelta è il fondaparinux, in virtù del più favorevole profilo in termini di efficacia e sicurezza rispetto ad UFH ed enoxaparina³. Nello studio OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes-5)⁷⁶, che ha confrontato enoxaparina e fondaparinux in pazienti con SCA-NSTE, il fondaparinux è risultato non inferiore all'enoxaparina in termini di prevenzione degli eventi ischemici e superiore ad essa per quanto riguarda l'incidenza di sanguinamenti maggiori, ridotti del 48% circa, con conseguente significativa riduzione di mortalità a 30 giorni e a 6 mesi. Tale riduzione dei sanguinamenti maggiori si è confermata nel sottogruppo di pazienti sottoposti a PCI nei quali è stata del 55% a 9 giorni dalla randomizzazione e ha compreso anche i sanguinamenti degli accessi vascolari senza che ci fosse correlazione tra il tempo trascorso

fra l'ultima somministrazione di fondaparinux e la PCI⁷⁷. Nei pazienti pretrattati con fondaparinux è necessario somministrare un bolo aggiuntivo di UFH a dosaggio standard al momento della PCI per ridurre il rischio di trombosi dei cateteri, complicanza verificatasi più frequentemente nello studio OASIS-5 (0.9 vs 0.4%).

L'enoxaparina e l'UFH sono raccomandate quando il fondaparinux non è disponibile³. L'enoxaparina ha il vantaggio di poter essere somministrata per via sottocutanea e di avere un effetto dose-risposta prevedibile tale da non richiedere prelievi per il monitoraggio dell'effetto a differenza dell'UFH, e di conseguenza è largamente preferita a quest'ultima. Non vi sono dati conclusivi circa la superiorità dell'una o dell'altra⁷⁸. In una metanalisi di oltre 30 000 pazienti, l'enoxaparina ha determinato rispetto all'UFH una riduzione marginale dell'endpoint composito di morte ed infarto miocardico a 30 giorni ma senza differenza nei sanguinamenti maggiori⁷⁹. Nei pazienti pretrattati con enoxaparina è fortemente raccomandato l'utilizzo della stessa durante la PCI, evitando quindi il crossover ad UFH, perché associato ad un aumentato rischio di complicanze ischemiche ed emorragiche⁸⁰. In particolare, se la procedura di PCI avviene entro 8h dall'ultima somministrazione di enoxaparina non è necessario somministrare ulteriore anticoagulante, mentre se sono trascorse più di 8h, è raccomandata la somministrazione di ulteriore enoxaparina in bolo endovenoso⁸¹. Nonostante questa raccomandazione, recenti dati di registro testimoniano come nella pratica clinica il cross-over da enoxaparina a UFH sia effettuato molto frequentemente⁶⁶.

L'UFH trova particolare applicazione nel pretrattamento del paziente con grave insufficienza renale. Nei pazienti al V

Tabella 5. Anticoagulanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST: dosaggi, via di somministrazione ed eliminazione, aggiustamenti necessari in caso di insufficienza renale ed in corso di angioplastica.

Farmaco	Raccomandazioni				
	Meccanismo d'azione	Via di eliminazione	Dose e via di somministrazione	Grave insufficienza renale	Durante PCI
Fondaparinux	Inibitore del fattore X	Renale	2.5 mg/die s.c.	Controindicato se CrCl <20 ml/min	Bolo e.v. di UFH (70-85 UI/kg) (50-60 UI/kg se uso concomitante di GPI)
Enoxaparina	Inibitore del fattore X e II	Renale (principalmente)	1mg/kg bid s.c.	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/kg/die se CrCl 15-30 ml/min • Controindicata se CrCl <15 ml/min 	Se PCI dopo 8h da ultima somministrazione necessario bolo e.v. addizionale di 0.3 mg/kg
Eparina non frazionata	Inibitore del fattore X e II	Epatica	<ul style="list-style-type: none"> • Bolo e.v. di 60-70 UI/kg (massimo 5000 U) seguito da infusione di 12-15 UI/kg (massimo 1000 U/h) con aPTT target di 1.5-2.5 • Se strategia invasiva urgente (<2h): bolo e.v. di 70-100 UI/kg al momento della PCI (50-70 UI/kg se uso di GPI) 	Nessun adattamento necessario	È possibile considerare ulteriori boli e.v. di UFH in base all'ACT
Bivalirudina	Inibitore del fattore II	Proteasi (prevalente) Renale (circa 20%)	Se strategia invasiva urgente (<2h): bolo e.v. di 0.75 mg/kg al momento della PCI seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Se CrCl <30 ml/min ridurre l'infusione a 1 mg/kg/h • Se dialisi ridurre l'infusione a 0.25 mg/kg/h 	

ACT, tempo di coagulazione attivato; aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; CrCl, clearance della creatinina; GPI, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa; PCI, procedura coronarica percutanea; UFH, eparina non frazionata.

stadio sono controindicati sia il fondaparinux che l'enoxaparina, mentre nel paziente con insufficienza renale al IV stadio il fondaparinux è controindicato ed è necessario dimezzare il dosaggio dell'enoxaparina³. L'UFH rappresenta l'anticoagulante di prima scelta nei pazienti con SCA-NSTE da sottoporre ad una strategia invasiva urgente (entro 2h) o perché giudicati a rischio emorragico elevato. In quest'ultimo gruppo la bivalirudina è una possibile alternativa sulla base dei risultati dello studio ACUITY⁸², in cui ha dimostrato di essere non inferiore all'UFH in termini di riduzione degli eventi ischemici, e di essere superiore nella riduzione degli eventi emorragici maggiori, anche se nei pazienti non pretrattati con clopidogrel l'uso della bivalirudina è risultato associato ad un incremento degli eventi ischemici. La bivalirudina non è raccomandata in pretrattamento, ma solo al momento della PCI, e l'utilità di proseguire la sua infusione dopo la PCI per ridurre il rischio di trombosi di stent è stata recentemente messa in discussione dai risultati dello studio MATRIX²⁶, che non ne ha evidenziato un beneficio. La terapia anticoagulante va sospesa dopo la PCI, eccetto che in quei pazienti in cui la stessa abbia un'indicazione indipendente dalla SCA (es. pazienti con protesi valvolari o in fibrillazione atriale).

Una considerazione particolare merita la gestione dei pazienti in TAO cronica, con inibitori della vitamina K o nuovi anticoagulanti orali (NAO), per la quale non vi sono ancora consistenti evidenze scientifiche. Una possibilità è la sospensione della TAO e la sua sostituzione con UFH o enoxaparina, in base alla situazione clinica. L'altra possibilità è la prosecuzione della TAO senza emibricazione con anticoagulazione per via parenterale, al fine di ridurre il rischio di eventi sia tromboembolici sia emorragici. Tale strategia va valutata in particolare nei pazienti con tassativa indicazione all'anticoagulazione, come ad esempio i pazienti con protesi valvolare meccanica. Durante la PCI non è necessario somministrare eparina in caso di anticoagulazione con inibitori della vitamina K e international normalized ratio (INR) >2.5, mentre nel caso di terapia con NAO è consigliata la somministrazione di un bolo addizionale di eparina per via endovenosa (60 UI/kg per l'UFH e 0.5 mg/kg per l'enoxaparina)^{3,28,83}.

3.5 Farmaci anti-ischemici

3.5.1 Betabloccanti

La somministrazione di betabloccanti ha dimostrato di ridurre la mortalità intraospedaliera, quando non somministrati in pazienti a rischio di shock cardiogeno o con funzione ventricolare sinistra non nota⁸⁴. Non andrebbero poi somministrati a pazienti con potenziale vasospasmo o assunzione di cocaina³.

3.5.2 Calcioantagonisti

Diltiazem e verapamil sono possibili alternative in caso di controindicazioni all'uso di betabloccanti. Possono essere utilizzati al fine di controllare l'angina o in caso di vasospasmo³.

3.5.3 Nitrati

Hanno nota efficacia nel controllo dell'angina e sono particolarmente utili nei pazienti con incompleto controllo dei valori pressori. L'utilità resta limitata al controllo della sintomatologia³.

3.6 Statine

Come per le SCA-STE, anche nel caso delle SCA-NSTE le linee guida ESC³ raccomandano l'uso di statine ad alto dosaggio,

che dovrebbero essere iniziate "il prima possibile" nel corso del ricovero e proseguite a lungo termine, con l'obiettivo di mantenere il colesterolo LDL almeno al di sotto di 70 mg/dl. La terapia con statine è raccomandata indipendentemente dall'eventuale effettuazione di una procedura di rivascularizzazione percutanea.

Le evidenze in favore del pretrattamento con alte dosi di statine ad elevata efficacia (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg) in caso di una procedura di rivascularizzazione percutanea in pazienti con SCA-NSTE sono decisamente superiori rispetto a quanto rilevato nelle SCA-STE. Infatti, negli studi clinici, riassunti in una recente metanalisi⁸⁵, il pretrattamento con alte dosi di statine ad elevata efficacia prima di una procedura di angioplastica si è accompagnato a:

- riduzione dell'incidenza e dell'entità della necrosi post-procedurale (espressa da una minore dismissione dei marcatori di danno miocardico);
- riduzione degli eventi clinici avversi a breve termine (morte, infarto miocardico acuto spontaneo, necessità di ulteriore rivascularizzazione miocardica).

Pertanto, alla luce dei dati disponibili, appare consigliabile la somministrazione di un carico orale di 80 mg di atorvastatina o di 40 mg di rosuvastatina immediatamente dopo la diagnosi di SCA-NSTE e comunque prima dell'avvio ad una procedura di rivascularizzazione percutanea.

Si deve inoltre sottolineare che tale intervento farmacologico è consigliabile anche in pazienti che giungano a ricovero per una SCA-NSTE verificatasi in corso di trattamento con statine. I dati dello studio ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty)⁸⁶ indicano infatti che un carico supplementare di 80 mg di atorvastatina (il così detto "reloading") è in grado di migliorare la prognosi anche in pazienti già trattati con statine.

Come già riportato nel capitolo dedicato alle SCA-STE, la nota 13 AIFA⁴² indica come prima scelta terapeutica nei pazienti con SCA e/o sottoposti a rivascularizzazione miocardica l'impiego di atorvastatina in dosi elevate (≥ 40 mg/die) (Tabelle 6 e 7).

4. PAZIENTE CON CARDIOPATIA ISCHEMICA STABILE

4.1 Farmaci antiaggreganti

Il pretrattamento antiaggregante nel paziente con cardiopatia ischemica stabile si basa sulla somministrazione di ASA (dose carico 150-300 mg per os, o 80-150 mg e.v., mantenimento 75-100 mg/die per os) ed eventualmente clopidogrel (dose di carico 600 mg per os, mantenimento 75 mg/die per os).

Le linee guida ESC raccomandano una dose di carico di clopidogrel per le procedure di angioplastica elettiva in cui è nota l'anatomia coronarica, consigliandone la somministrazione preferibilmente almeno 2h prima della procedura⁸¹, e prendono in considerazione la somministrazione del carico di clopidogrel nei pazienti con anatomia coronarica non nota ma elevata probabilità di presentare stenosi coronariche significative che necessitano di rivascularizzazione^{44,87}. Nei pazienti già in terapia con clopidogrel un ricarico di 600 mg può essere considerato in sala di emodinamica una volta che l'indicazione all'angioplastica sia stata confermata (Tabella 8).

Va sottolineato che in letteratura non vi è alcuna evidenza circa il beneficio dell'utilizzo sistematico di clopidogrel prima di ogni coronarografia diagnostica o di un'angioplastica

Tabella 6. Pretrattamento farmacologico in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST a rischio molto alto, candidati a strategia invasiva immediata (<2h).

	Raccomandato	Opzionale (SI>no)	Opzionale (NO>si)	NO
Anticoagulanti	UFH	–	–	EBPM Fondaparinux Bivalirudina
Antiaggreganti per os	ASA ^a	–	Prasugrel ^b Ticagrelor ^b Clopidogrel ^b	–
Antiaggreganti e.v.	ASA ^c	–	–	Abciximab Eptifibatide Tirofiban

ASA, aspirina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; UFH, eparina non frazionata.

^ain alternativa ad ASA e.v.

^bin aggiunta ad ASA.

^cin alternativa ad ASA per os.

Tabella 7. Pretrattamento farmacologico in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST a rischio alto, candidati a strategia invasiva precoce (<24h) e a rischio moderato, candidati a strategia invasiva elettiva (<72h).

	Raccomandato	Opzionale (SI>no)	Opzionale (NO>si)	NO
Anticoagulanti	Fondaparinux	Enoxaparina ^a	UFH ^b Bivalirudina ^c	Altre EBPM
Antiaggreganti per os	ASA	Ticagrelor ^d	Clopidogrel ^d	Prasugrel
Antiaggreganti e.v.	–	–	–	Abciximab Eptifibatide Tirofiban
Anti-ischemici	–	Betabloccanti NTG	Verapamil Diltiazem	–
Statina	Atorvastatina	–	–	–

ASA, aspirina; EBPM, eparina a basso peso molecolare; NTG, nitroglicerina; UFH, eparina non frazionata.

^ain alternativa a fondaparinux.

^bin alternativa a fondaparinux. In caso di insufficienza renale severa.

^cin alternativa a fondaparinux. In pazienti con piastrinopenia da eparine.

^din aggiunta ad ASA, in base a Figure 2 e 3.

Tabella 8. Pretrattamento con terapia antiaggregante nel paziente con cardiopatia ischemica stabile.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La somministrazione di aspirina è raccomandata prima di un'angioplastica elettiva.	I	B
La somministrazione di clopidogrel è raccomandata prima o durante un'angioplastica elettiva nei pazienti con anatomia coronarica nota.	I	A
Il pretrattamento con clopidogrel può essere considerato nel paziente con anatomia coronarica non nota ma elevata probabilità di avere stenosi coronariche significative.	IIb	C
Nei pazienti già in terapia con clopidogrel (75 mg/die) un re-carico di 600 mg può essere preso in considerazione nel momento in cui si conferma l'indicazione all'angioplastica.	IIb	C

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

Modificata da Windecker et al.⁸¹.

elettiva⁹, e che il metabolismo del clopidogrel non consente un'inibizione piastrinica adeguata se la somministrazione è effettuata nelle 2h precedenti l'angioplastica. Si può dunque considerare la somministrazione di un carico di clopidogrel di 600 mg all'inizio o durante la procedura di angioplastica elettiva ragionevole, ma non indispensabile, quando l'albero coronarico sia noto o anche quando vi sia elevata probabilità di riscontrare stenosi coronariche significative che necessitino di rivascolarizzazione. Tale pretrattamento non sarà finalizzato tanto all'efficacia della procedura, quanto all'anticipazione della prevenzione del rischio di trombosi precoce di stent, comunque basso nei pazienti stabili.

Attualmente non vi sono dati circa l'utilizzo di ticagrelor e prasugrel nel paziente con cardiopatia ischemica stabile, pertanto la loro somministrazione non è consigliata.

L'utilizzo di GPI va riservato come terapia di salvataggio (bailout) in caso di complicanze trombotiche intraprocedurali, e mai come pretrattamento⁸⁸.

4.2 Farmaci anticoagulanti

Nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile la terapia anticoagulante serve esclusivamente a ridurre il rischio di com-

plicanze trombotiche durante la procedura, in relazione al contatto di cateteri e fili guida con il sangue e al traumatismo iatrogeno sulla placca coronarica. Deve essere pertanto somministrata solo al momento dell'angioplastica, o della coronarografia, se effettuata per via radiale.

Per ottenere un'adeguata anticoagulazione periprocedurale nell'ambito dell'angioplastica elettiva, l'UFH al dosaggio di 70-100 U/kg rimane il farmaco standard⁸⁹.

La bivalirudina può essere considerata un'alternativa nei pazienti con elevato rischio emorragico⁹⁰.

L'enoxaparina può anch'essa essere utilizzata in alternativa all'UFH al dosaggio di 0.5 mg/kg endovena⁹¹.

Nei pazienti stabili in TAO che devono essere sottoposti a coronarografia ed eventuale angioplastica, è ragionevole continuare la terapia con antagonisti della vitamina K utilizzando una dose ridotta di UFH solo in caso di approccio radiale. La grande maneggevolezza dei NAO consente invece di sospendere la TAO in previsione della procedura per ridurre il rischio di complicanze emorragiche, in assenza di controindicazioni assolute alla sospensione temporanea della stessa^{28,92}.

4.3 Farmaci anti-ischemici

Il trattamento anti-ischemico del paziente con cardiopatia ischemica stabile è oggetto di uno specifico documento di consenso intersocietario al quale si rimanda⁹³. In generale non vi è specifica necessità di alcun tipo di trattamento anti-ischemico prima di effettuare una coronarografia, se non quelli opportuni a trattare lo specifico quadro clinico del paziente.

4.4 Statine

Le linee guida ESC sulla rivascolarizzazione miocardica⁸¹ raccomandano l'avvio e la prosecuzione a lungo termine della terapia con statine in tutti i pazienti, con l'obiettivo di mantenere il colesterolo LDL almeno al di sotto di 70 mg/dl. Nello stesso documento viene anche consigliato l'impiego preprocedurale di alti dosaggi di statine ad elevata efficacia per la prevenzione della CIN⁹⁴.

Il pretrattamento con alte dosi di statine ad elevata efficacia (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) prima di una procedura elettiva di angioplastica coronarica offre tuttavia significativi vantaggi clinici, che vanno oltre la sola prevenzione del potenziale danno renale da mezzo di contrasto.

Una recente metanalisi ha raccolto i dati di 24 studi clinici⁹⁵ e supporta il concetto che il pretrattamento con alte dosi di statina si associ a:

- riduzione del rischio di necrosi miocardica periprocedurale;
- riduzione degli eventi clinici avversi a breve termine (morte, infarto miocardico acuto spontaneo, necessità di ulteriore rivascolarizzazione miocardica).

Pertanto, alla luce dei dati disponibili, appare consigliabile la somministrazione di un carico orale di 80 mg di atorvastatina o di 20-40 mg di rosuvastatina prima di ogni procedura elettiva di rivascolarizzazione percutanea. Un carico aggiuntivo ("reloading") di statina ad alta efficacia è opportuno anche in pazienti che già assumono cronicamente una terapia con statine. Questo trattamento supplementare si è dimostrato efficace nel favorire una significativa ulteriore riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari periprocedurali⁹⁶.

Come già riportato nei capitoli dedicati alle SCA-STE e SCA-NSTE, la nota 13 AIFA⁴² indica come prima scelta terapeutica nei pazienti con SCA e/o sottoposti a rivascolarizzazione miocardica l'impiego di atorvastatina in dosi elevate (≥ 40 mg/die) (Tabella 9).

5. PREVENZIONE DELLA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

La CIN viene definita come un aumento della creatininemia in valore assoluto ≥ 0.5 mg/dl o relativo $\geq 25\%$ rispetto al basale dopo 48-72h dall'utilizzo del mezzo di contrasto, non correlabile ad altre cause⁹⁷. Il picco di incremento della creatinina sierica si può osservare fino a 5 giorni dopo la somministrazione del contrasto. Recenti studi prospettici⁹⁸ dimostrano che la percentuale di innalzamento della creatininemia dopo 12h rimane il migliore predittore di CIN.

L'incidenza della CIN è strettamente legata alle condizioni cliniche del paziente: in pazienti con una normale funzione renale l'incidenza è bassa, stimata intorno all'1-2% ma può aumentare fino al 25% e oltre nei pazienti con preesistente alterazione della funzione renale e in presenza di alcuni fattori di rischio predisponenti (Tabella 10). Nei pazienti con diabete e insufficienza renale preesistente, l'incidenza può raggiungere anche il 50% dopo procedure coronari-

Tabella 9. Pretrattamento farmacologico in pazienti con cardiopatia ischemica cronica candidati a strategia invasiva.

	Raccomandato	Opzionale (SI>no)	Opzionale (NO>si)	NO
Anticoagulanti	–	–	–	UFH Enoxaparina Fondaparinux Bivalirudina
Antiaggreganti per os	ASA Clopidogrel ^a	–	Clopidogrel ^b	Prasugrel Ticagrelor
Antiaggreganti e.v.	–	–	–	Abciximab Eptifibatide Tirofiban
Statina	Atorvastatina	–	–	–

ASA, aspirina; PCI, procedura coronarica percutanea; UFH, eparina non frazionata.

^ain aggiunta ad ASA se PCI programmata.

^bad albero coronarico non noto e alta probabilità di PCI.

Tabella 10. Fattori di rischio per nefropatia da contrasto legati al paziente.

- eGFR <60 ml/min/1.73 m² prima di una somministrazione intra-arteriosa di mezzo di contrasto.
- eGFR <45 ml/min/1.73 m² prima di una somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto.
In particolare in associazione a:
 - nefropatia diabetica
 - disidratazione
 - scompenso cardiaco congestizio (NYHA III-IV) e bassa frazione di eiezione
 - infarto miocardico recente (<24h)
 - uso di contropulsatore aortico
 - ipertensione periprocedurale
 - basso ematocrito
 - età >70 anni
 - assunzione di farmaci nefrotossici
- Insufficienza renale acuta o sospetta

che⁹⁹. Sono stati inoltre evidenziati come fattori di rischio legati alla procedura la presenza di ipotensione pre- e intra-procedura e l'utilizzo del contropulsatore aortico. Le procedure di PCI primaria eseguite in urgenza in pazienti affetti da SCA-STE possono comportare un rischio molto elevato di CIN, legato alla possibile instabilità emodinamica del paziente, alla mancanza di tempo sufficiente per un'adeguata prevenzione e alle dosi talora elevate di mezzo di contrasto somministrato¹⁰⁰.

La CIN comporta in genere una diminuzione della funzione renale non oligurica, asintomatica e transitoria, che raggiunge la massima espressione tra il terzo e il quinto giorno e torna ai valori iniziali dopo 10-14 giorni. Molti studi hanno evidenziato che i pazienti che sviluppano una CIN hanno un rischio maggiore di morte od ospedalizzazione prolungata, così come di altri esiti avversi cardiovascolari precoci o tardivi, con una diretta proporzione rispetto all'entità di incremento della creatinina sierica.

Esiste inoltre un'ampia differenza di mortalità tra i pazienti che non richiedono la dialisi e quelli in cui è necessario un trattamento dialitico di emergenza; la mortalità può variare dal 7.1% nei primi fino al 25.7% dei secondi, per arrivare tra questi addirittura all'81.2% a 5 anni¹⁰¹.

È preferibile valutare la compromissione della funzione renale misurando la clearance della creatinina (CrCl). piuttosto che tramite l'aumento del valore assoluto di creatinina sierica, suscettibile di variazioni con l'età, il sesso e lo sviluppo delle masse muscolari. Ancora più accurato è l'utilizzo della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) che è il calcolo della CrCl ottenuto con la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)¹⁰², oppure con la semplice e pratica formula di Cockcroft-Gault (Tabella 11)¹⁰³.

La misura del GFR ottenuta con la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)¹⁰⁴ rappresenta oggi il marker della funzione renale raccomandato per lo screening dei pazienti a rischio.

Il cut-off del GFR per aumentato rischio di CIN nella somministrazione intra-arteriosa è generalmente considerato di 60 ml/min. Secondo le recenti raccomandazioni della Società Internazionale di Nefrologia KDIGO del 2012¹⁰², oppure con la semplice e pratica formula di Cockcroft-Gault, il cut-off del GFR rispetto al rischio di CIN può però essere ragionevolmente ridotto a 45 ml/min.

Tabella 11. Formula di Cockcroft-Gault, equazione MDRD e CKD-EPI.**Formula di Cockcroft-Gault**

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età in anni}) \times \text{peso corporeo in kg}}{72 \times \text{creatinemia in mg/dl}}$$

Nelle donne, il valore ottenuto deve essere moltiplicato per 0.85

Equazione Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = (186.3 \times [\text{creatinina sierica}^{-1.154}] \times [\text{età}^{-0.203}])$$

Nelle donne, il valore calcolato deve essere moltiplicato per 0.742. Negli afro-americani, il valore deve essere moltiplicato per 1.21.

Equazione CKD-EPI

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{ Age} \times 1.018 \text{ [if female]} \times 1.159 \text{ [if black]}$$

Scr: creatinina sierica (mg/dl), κ 0.7 per le femmine e 0.9 per i maschi, α = -0.329 per le femmine e -0.411 per i maschi, min indica il minimo di Scr/ κ o 1, e max indica il massimo Scr/ κ or 1.

5.1 Il mezzo di contrasto**5.1.1 Quantità**

Il volume totale e le iniezioni multiple del mezzo di contrasto rappresentano il più importante fattore di rischio di CIN, che aumenta con il volume del mezzo di contrasto iniettato, con la via di somministrazione (quella arteriosa determina una più elevata concentrazione acuta intrarenale) e con il tempo d'iniezione. Riguardo a un'eventuale seconda somministrazione di mezzo di contrasto, si raccomanda di far trascorrere almeno 72h, non superando i 4 ml/kg¹⁰⁵.

5.1.2 Qualità

I mezzi di contrasto a bassa osmolalità, di poco superiore a quella plasmatica, o quelli iso-osmolali sono meno nefrotossici rispetto a quelli ad alta osmolalità, non più di uso corrente. La maggior parte degli studi e delle metanalisi non ha evidenziato significative differenze nell'incidenza della CIN tra l'uso di mezzi di contrasto iso-osmotici rispetto a quelli a bassa osmolalità.

5.2 Strategie di prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto

Sono stati pubblicati negli anni recenti numerosissimi studi che hanno confrontato diverse strategie, spesso con risultati non conclusivi. I punti fondamentali di una strategia di prevenzione sono (Tabella 12):

- valutazione della creatinina sierica e calcolo dell'eGFR, che andrebbero monitorizzati a distanza di 24-48h in tutti i pazienti e fino a 5 giorni dalla somministrazione in quelli ad alto rischio di CIN;
- sospensione di tutti i farmaci potenzialmente nefrotossici, in particolare gli antinfiammatori non steroidei e la metformina;
- uso del minimo volume necessario di mezzo di contrasto da infondere rifacendosi alla formula di Cigarroa: 5 ml di mezzo di contrasto per kg peso corporeo/creatinina sierica (mg/dl) con massima dose accettabile di 350 ml¹⁰⁶;
- preferire mezzi di contrasto iso-osmolari o a bassa osmolalità e alla dose di volumi <350 ml o <4 ml/kg di totale contrasto, oppure se viene considerato il rapporto tra volume di contrasto e GFR, secondo la formula di Laskey et al.¹⁰⁷; tale rapporto deve essere <3.4;

- adeguata idratazione del paziente prima della somministrazione di mezzo di contrasto per kg peso corporeo/creatinina sierica (mg/dl): i fluidi dovrebbero essere iniziati almeno 1h prima della somministrazione del contrasto e continuati per 3-6h dopo. Viene suggerita l'assunzione di 500 ml di acqua prima della procedura e 2500 ml dopo la somministrazione del contrasto;
- per pazienti con disfunzione renale di grado moderato (GFR calcolato tra 30 e 59 ml/min) idratazione pre-procedurale con soluzione salina isotonica al dosaggio di 1-1.5 mg/kg/h per 3-12h, e per 6-24h post-procedura. L'infusione di furosemide è posta dalle linee guida europee in classe IIb;
- N-acetilcisteina (NAC): la sua somministrazione non viene raccomandata ed è anzi posta in classe III. La NAC, per le sue differenti azioni biologiche antiossidanti, è stata utilizzata in molti trial sulla prevenzione della CIN in soggetti a rischio, ma con risultati contrastanti, prevalentemente dovuti a una significativa eterogeneità sia metodologica che statistica e ad un'ampia differenza nella dose di NAC somministrata nei vari studi. Lo studio ACT (Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial)¹⁰⁸, dal quale si attendeva una parola definitiva sull'efficacia della NAC, randomizzato su un'ampia popolazione di pazienti sottoposti ad angiografia coronarica o periferica, non ha mostrato differenze significative di incidenza di CIN (12.7% nei due gruppi) fra i pazienti trattati con NAC somministrata alla dose di 2400 mg il giorno prima dell'esame e il giorno dopo e associata a idratazione e.v. e i pazienti trattati invece con la sola idratazione e.v.;
- infusione di soluzione di sodio bicarbonato: escreto con le urine dopo infusione e.v., diminuisce l'acidificazione delle urine, riducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno e aumentando la neutralizzazione dei radicali liberi di ossigeno. La sua infusione veniva raccomandata secondo le linee guida della KDIGO nel 2012 in classe IA allo

Tabella 12. Strategie di prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto.

Raccomandazioni	Dose	Classe ^a	Livello ^b
<i>Pazienti sottoposti ad angiografia coronarica o TCMD</i>			
Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati per il rischio di IRA indotta da contrasto.		IIa	C
<i>Pazienti con IRC da moderata a severa</i>			
È raccomandata idratazione con soluzione salina isotonica specialmente nei pazienti con GFR <40 ml/min/1.73 m ² .		I	A
È raccomandato l'uso di mezzo di contrasto con bassa osmolarità o iso-osmolare.	<350 ml o <4 ml/kg o volume di contrasto totale/GFR <3.4.	I	A
Dovrebbe essere considerata una terapia a breve termine con alte dosi di statine.	Rosuvastatina 40/20 mg o atorvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg.	IIa	A
Dovrebbe essere considerato un mezzo di contrasto iso-osmolare più che uno a bassa osmolarità.		IIa	A
Il volume di mezzo di contrasto dovrebbe essere ridotto al minimo.		IIa	B
Furosemide associata a idratazione può essere considerata piuttosto che un'idratazione standard in pazienti ad alto rischio di CIN o nei casi in cui l'idratazione profilattica prima della procedura non possa essere compiuta.	Un bolo intravenoso iniziale di 250 ml di soluzione fisiologica in 30 min (ridotti a ≤150 ml in caso di disfunzione ventricolare sinistra) seguito da un bolo e.v. (0.25-0.5 mg/kg) di furosemide. La velocità d'infusione dell'idratazione deve essere regolata in modo da rimpiazzare la produzione di urina del paziente. Quando la velocità di produzione di urina è >300 ml/h, il paziente viene sottoposto alla procedura coronarografica. L'infusione di liquidi associata deve essere mantenuta durante la procedura e per 4h dopo il trattamento.	IIb	A
La somministrazione di N-acetilcisteina al posto dell'idratazione standard non è indicata.		III	A
L'infusione di bicarbonato di sodio 0.84% invece dell'idratazione standard non è indicata.		III	A
<i>IRC severa</i>			
Un'emofiltrazione profilattica 6h prima di una PCI complessa può essere considerata.	La velocità di ripristino dei liquidi a 1000 ml/h senza perdite negative e idratazione con soluzione fisiologica per 24h dopo la procedura.	IIb	B
La terapia sostitutiva renale profilattica non è raccomandata come misura preventiva.		III	B

CIN, nefropatia da mezzo di contrasto; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IRA, insufficienza renale acuta; IRC, insufficienza renale cronica; PCI, procedura coronarica percutanea; TC, tomografia computerizzata multidetettore.

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

Riadattata da Windecker et al.⁸¹.

stesso modo dell'infusione di soluzione salina isotonica¹⁰². Le linee guida ESC sulla rivascolarizzazione⁸¹ assegnano invece all'idratazione con sodio bicarbonato allo 0.84% una raccomandazione di classe III con livello di evidenza A, cioè non indicata e anzi potenzialmente dannosa. Questo declassamento si basa prevalentemente sui risultati di un trial¹⁰⁹ che ha messo a confronto il sodio cloruro verso il sodio bicarbonato nella prevenzione della CIN, dimostrando la superiorità del primo rispetto al secondo. Le osservazioni, i commenti e le critiche che ne sono scaturite, dovuti principalmente alle modalità di conduzione dello studio, lasciano qualche spazio però ad una scelta ancora dettata da singole valutazioni e conseguenti strategie al riguardo;

- Sistema Renal Guard: è stato utilizzato recentemente nei pazienti ad alto rischio ed è raccomandato dalle linee guida in classe II b. Lo studio REMEDIAL II (Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II)¹¹⁰, condotto su 292 pazienti sottoposti a procedura di angiografia coronarica o periferica o di angioplastica con insufficienza renale (GFR 32 ± 8 ml/min) associata ad altri fattori di rischio di CIN, ha messo a confronto una strategia di idratazione con sodio bicarbonato con il Renal Guard. Entrambi i gruppi di pazienti assumevano NAC prima e dopo il mezzo di contrasto. L'incidenza di CIN, valutata come aumento della creatinina ≥ 0.3 mg/dl, era significativamente ridotta nel gruppo che utilizzava il Renal Guard rispetto al gruppo trattato solo con idratazione (11 vs 20.5%). Inoltre in 6 pazienti nel gruppo di controllo rispetto a solo uno nel gruppo trattato con Renal Guard si è verificata insufficienza renale acuta con necessità di dialisi. Più recentemente nello studio MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) su 170 pazienti con GFR 39 ± 10 ml/min sottoposti a procedure coronariche l'incidenza di CIN è stata del 18% nel gruppo di controllo trattato con sola idratazione e.v. rispetto al 4.6% in quelli con Renal Guard ($p=0.005$)¹¹¹;
- nei pazienti con severa alterazione della funzione renale e con eGFR <30 ml/min, l'emodialisi intermittente e l'emofiltrazione non si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'incidenza della CIN e pertanto tali procedure non vengono raccomandate per la sua prevenzione.

6. PAZIENTE CON INDICAZIONE A BYPASS AORTOCORONARICO

La maggior parte dei pazienti candidati a BPAC è in trattamento con farmaci antiplastrinici, anticoagulanti, betabloccanti e statine, la cui somministrazione preoperatoria va gestita in modo da mantenere gli effetti cardioprotettivi senza comportare rischi aggiuntivi, quali l'incremento dei sanguinamenti o l'ipotensione.

6.1 Antiplastrinici

Gli antiplastrinici migliorano l'outcome a breve e a lungo termine anche nei pazienti sottoposti a BPAC^{112,113}. Data la varietà dei quadri clinici possibili e la carenza di trial randomizzati, la maggior parte dei suggerimenti in questo campo derivano da studi osservazionali e da documenti di consenso^{4,81,113-115}.

Le scelte terapeutiche possono essere problematiche per la coesistenza di due opposte esigenze: da un lato la necessi-

tà di continuare il trattamento antitrombotico per la prevenzione degli eventi ischemici, dall'altro la necessità di evitare le complicanze emorragiche peri- e postoperatorie indotte dallo stesso trattamento. Ciò è particolarmente evidente in caso di pazienti con SCA, o in portatori di stent coronarico di recente impianto, nei quali la sospensione della terapia antitrombotica è associata a un significativo aumento di eventi avversi¹¹⁶.

D'altra parte il sanguinamento è una complicanza seria e non rara in cardiocirurgia^{117,118}, e i pazienti sottoposti a BPAC hanno un rischio emorragico incrementato proprio perché in terapia con antiaggreganti piastrinici. Emorragie, anemizzazioni e trasfusioni comportano di per sé un rischio aggiuntivo di eventi avversi, causato dall'attivazione di processi infiammatori e pro-trombotici¹¹⁹⁻¹²¹. Bisogna quindi tenere conto di:

- contesto clinico (coronaropatia stabile o SCA),
- livello di urgenza (emergenza, urgenza, elezione),
- rischio trombotico e rischio emorragico del momento.

A tal fine è raccomandata una valutazione multidisciplinare, in cui siano coinvolte varie figure professionali, cardiologiche e non (cardiologo clinico, emodinamista, cardiocirurgo, rianimatore, ematologo, geriatra), ed è anche consigliato il coinvolgimento del paziente e dei familiari/caregiver^{81,114,122}.

Il contesto clinico che più frequentemente può generare problemi decisionali è quello dei pazienti con SCA-NSTE che vengono avviati a BPAC, oppure quello dei pazienti sottoposti a recente PCI e con necessità di completamento di rivascolarizzazione (procedura ibrida).

Un algoritmo decisionale di carattere generale è riportato nella Figura 3, nella quale per "emergenza" si intende la presenza di instabilità emodinamica e/o di ischemia in atto, e per "urgenza" la presenza di quadro anatomico a rischio o di altro fattore di rischio, ad esempio il ricovero per SCA.

Di solito ci si trova nella situazione intermedia, e poiché non esistono score di rischio trombotico ed emorragico validati sui pazienti avviati a BPAC, la decisione va presa caso per caso. I fattori che incidono sul rischio emorragico/trombotico sono riportati nella Tabella 13.

Rischio emorragico e rischio trombotico dipendono anche dall'esperienza dell'operatore, che è richiesto debba mantenere un adeguato volume di attività annuale¹²³⁻¹²⁵.

Per il controllo del rischio emorragico è necessario tenere conto delle caratteristiche degli antiplastrinici orali (Tabella 14), che richiedono da 3 a 7 giorni di sospensione per il ripristino della funzione piastrinica e la normalizzazione del tempo di sanguinamento.

La sospensione preoperatoria dell'ASA è considerata rischiosa nei pazienti con SCA e in quelli portatori di stent intracoronarici, e deve essere prevista solo in caso di altissimo rischio di sanguinamento o in pazienti che rifiutano le eventuali trasfusioni⁸¹. In questi casi la sospensione può essere effettuata 3 giorni prima dell'intervento^{126,127}.

Nel sottogruppo di pazienti con coronaropatia stabile, i benefici della prosecuzione della terapia con ASA fino al giorno dell'intervento sono meno definiti e i dati pubblicati da un lato confermano un lieve incremento di rischio di sanguinamento postoperatorio, dall'altro non dimostrano la superiorità del pretrattamento rispetto alla somministrazione postoperatoria dopo la sesta ora nel migliorare il tasso di pervietà precoce dei graft¹²⁸.

Tabella 13. Principali fattori di rischio emorragico/trombotico.

Incremento del rischio emorragico	Incremento del rischio trombotico
<ul style="list-style-type: none"> • Età >70 anni • Basso BMI (<25 kg/m²) • Anemia preoperatoria (Hb <9 g/dl) • Trombocitopenia • Terapia con DAPT • Reinterventi • Epatopatia avanzata • Insufficienza renale 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome coronarica acuta • Ischemia in atto • Anatomia coronarica complessa (lesioni critiche del TC, lesioni multiple, ecc.) • Recente stenting coronarico (1 mese per i BMS e 3-6 mesi per i DES) • Scompenso cardiaco

BMI, indice di massa corporea; BMS, stent metallico; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DES, stent medicato; TC, tronco comune.

Tabella 14. Caratteristiche degli antiplastrinici.

Proprietà/prodotto	Aspirina	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Blocco recettoriale	Irreversibile	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile	Reversibile
Pro-farmaco	No	Sì	Sì	No	No
Inizio efficacia	1-3h	2-8h	30 min-4h	30 min-4h	2 min (solo e.v.)
Ripristino funzione piastrinica	5-7 giorni	5-7 giorni	7-10 giorni	3-5 giorni	30-60 min
Indicazioni al trattamento preoperatorio	Mantenere a basse dosi (75-325 mg)	Sospendere 5 giorni prima	Sospendere 7 giorni prima	Sospendere 5 giorni prima	

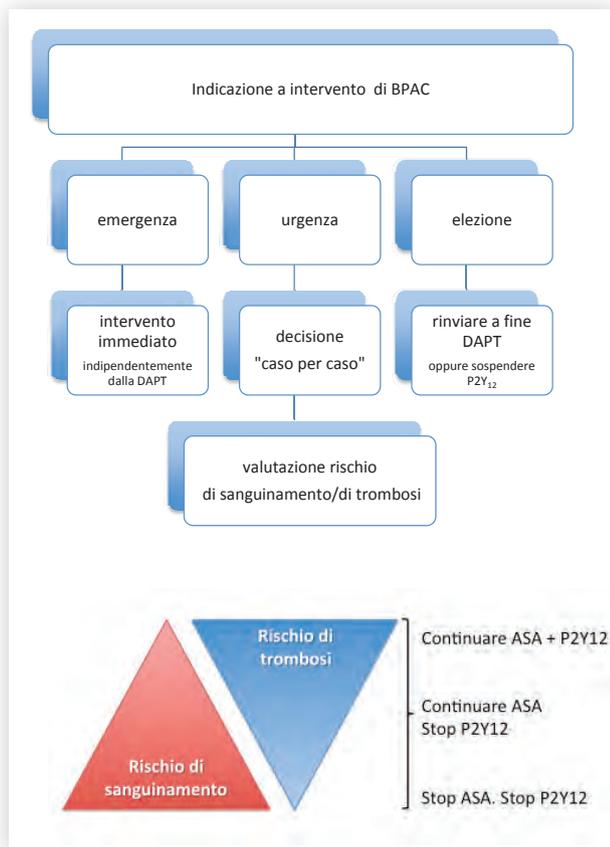


Figura 3. Algoritmo decisionale per la gestione preoperatoria dei pazienti in doppia terapia antiaggregante piastrinica. ASA, aspirina; BPAC, bypass aortocoronarico; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica. Modificata da Windecker et al.⁸¹.

Il trial ATACAS (Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery)¹²⁹ ha randomizzato 2100 pazienti al trattamento con ASA rispetto a placebo nei 4 giorni precedenti un intervento di BPAC. Non si è registrata alcuna differenza nei sanguinamenti maggiori in rapporto all'utilizzo di ASA, ma la sua somministrazione non ha ridotto gli eventi trombotici o la mortalità. I risultati confermano il basso rischio emorragico nei trattati con ASA, mentre il mancato beneficio sugli eventi ischemici sarebbe riconducibile al basso rischio della popolazione studiata, della quale solo il 7% circa aveva avuto un infarto nei 90 giorni precedenti l'intervento.

Il prasugrel aumenta in maniera significativa i sanguinamenti postoperatori anche fatali rispetto al clopidogrel (sanguinamenti maggiori TIMI: odds ratio [OR] 4.73; IC 95% 1.9-11.8), tuttavia dopo sospensione del farmaco la mortalità postoperatoria è risultata inferiore a quella dei pazienti trattati con clopidogrel (2.3 vs. 8.7%, OR aggiustato 0.26; p=0.025)¹³⁰.

Il ticagrelor ha dimostrato determinare un sanguinamento perioperatorio simile a quello dei pazienti trattati con clopidogrel (sanguinamenti maggiori TIMI correlati a BPAC: 5.3% nel gruppo ticagrelor e 5.8% nel gruppo clopidogrel)¹³¹, mentre la mortalità dei pazienti operati 3-5 giorni dopo l'ultima assunzione si riduce in modo significativo rispetto a quelli che assumevano clopidogrel (4.6 gruppo ticagrelor vs 9.2 gruppo clopidogrel, p=0.002)¹³². È stato segnalato il rischio che il ticagrelor, che ha un legame reversibile con le piastrine, possa restare circolante a lungo e inibire anche le piastrine eventualmente trasfuse per controllare il sanguinamento in caso di intervento in urgenza¹³³. Per contrastare questo effetto è in via di sviluppo un antidoto specifico¹³⁴.

Questi i suggerimenti delle linee guida ESC^{4,81}:

- in caso di rischio emorragico alto o molto alto:
 - l'ASA andrebbe mantenuta per tutto il periodo operatorio,
 - il clopidogrel e il ticagrelor andrebbero sospesi 5 giorni prima dell'intervento,
 - il prasugrel andrebbe sospeso 7 giorni prima;
- in caso di rischio trombotico alto o molto alto (clinico e/o anatomico):
 - in emergenza la sospensione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂ non è raccomandata e devono essere presi tutti gli accorgimenti per ridurre il rischio emorragico,
 - in caso di chirurgia in urgenza considerare l'intervento dopo 1-2 giorni di sospensione.

Per meglio definire il timing operatorio può essere indicato monitorare l'inibizione piastrinica mediante appositi test (tromboelastogramma, aggregometro e altri "point-of-care" test). Livelli di inibizione piastrinica maggiori del 60-70% definiscono una popolazione ad aumentato rischio di sanguinamento e trasfusione postoperatoria. Un'inibizione piastrinica inferiore al 20% identifica pazienti a ridotto rischio di sanguinamento. I test piastrinici possono consentire di limitare il periodo di sospensione dell'antiaggregante fino a 1-2 giorni, con riduzione di rischio emorragico e trombotico^{115,135}.

Nelle situazioni a rischio trombotico molto alto, come nel primo mese dopo l'impianto di uno stent coronarico, la sospensione prolungata degli antiplastrinici orali può essere particolarmente rischiosa. In studi ben condotti ma su popolazioni esigue, sono state valutate strategie di sospensione del clopidogrel e di "bridging" con antiaggreganti piastrinici e.v. a breve emivita, che si sono dimostrate efficaci nella prevenzione trombotica senza provocare incremento dei sanguinamenti. Sono stati proposti i seguenti schemi di trattamento:

- sospensione del clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento e somministrazione di tirofiban o eptifibatide e.v. fino a 4h prima¹³⁶;
- sospensione della tienopiridina (99% clopidogrel) 48h pri-

ma dell'intervento e somministrazione di cangrelor e.v., fino a 1-6h prima¹³⁷.

Ancora più scarsi sono i dati in corso di trattamento con prasugrel e ticagrelor. Il primo va sospeso 7 giorni prima dell'intervento mentre il ticagrelor, come il clopidogrel, 5 giorni prima. Tirofiban o eptifibatide andrebbero somministrati da 3 giorni prima, mentre il cangrelor potrebbe essere somministrato sin dalla sospensione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂¹³⁸.

Le linee guida ESC sulla rivascularizzazione miocardica⁸¹ citano la possibilità del bridging, senza esprimere raccomandazioni, che sono invece riportate nelle linee guida della Società di Chirurgia Toracica¹¹⁵.

La sostituzione della doppia antiaggregazione con eparina a basso peso molecolare o UFH non è consigliata, poiché priva di efficace effetto antiaggregante piastrinico.

Dopo l'intervento, l'inibitore del recettore P2Y₁₂ va ripreso prima possibile, poiché ciò migliora la pervietà del graft e l'outcome a 30 giorni^{139,140}.

Nelle Tabelle 15-18 sono riportate le raccomandazioni di società scientifiche nazionali ed internazionali.

6.2 Anticoagulanti

Nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K è necessario attendere il ripristino di normali valori di INR prima di sottoporre il paziente a intervento cardiocirurgico in elezione. L'utilizzo come bridge di terapia con eparina a basso peso molecolare può incrementare il rischio di sanguinamento periprocedurale¹²². In caso di urgenza/emergenza, può essere somministrata vitamina K in infusione endovenosa lenta a dosi da 1 a 10 mg in base all'INR. In alternativa o a integrazione di tale trattamento può essere anche utilizzata una strategia di trasfusioni di plasma fresco o concentrati di complessi protrombinici¹⁴¹.

Nel caso sempre più comune di utilizzo di NAO, il farmaco va sospeso da 48h a ≥96h prima di un intervento programmato, tenendo conto della funzionalità renale del paziente e della molecola utilizzata¹⁴² (Tabella 19).

Tabella 15. Gestione della terapia antiaggregante in previsione di bypass aortocoronarico nei portatori di stent di impianto recente.

Rischio emorragico	Rischio trombotico		
	Basso	Intermedio	Alto
(Basso)			
Intermedio (comprende anche minitoracotomia, BPAC off-pump)	- ASA: proseguire - Clopidogrel e ticagrelor: sospendere 5 giorni prima - Prasugrel: sospendere 7 giorni prima	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: come per il basso rischio	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: come per il basso rischio. Bridge con piccole molecole
Alto (comprende anche re-intervento, BPAC in PCI fallita)	- ASA: proseguire - Clopidogrel e ticagrelor: sospendere 5 giorni prima - Prasugrel: sospendere 7 giorni prima	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: come per il basso rischio	Chirurgia elettiva: differire Chirurgia non differibile: come per il basso rischio. Bridge con piccole molecole

ASA, aspirina; BPAC, bypass aortocoronarico; PCI, procedura coronarica percutanea. Riprodotta con permesso da Rossini et al.¹²².

Vista la loro prevedibile durata d'azione, non è necessario embricare eparine a basso peso molecolare, il cui uso comporta invece un maggior rischio emorragico periprocedurale senza beneficio sulla riduzione degli eventi tromboembolici^{92,140,143}.

Al momento non è stato validato l'utilizzo dei test coagulativi per misurare l'effetto anticoagulante dei NAO (tempo di tromboplastina parziale attivato [aPTT] per il dabigatran, tempo di protrombina [PT] per gli inibitori del fattore Xa), poiché non è nota la relazione tra il valore del parametro misurato e il rischio di sanguinamento, così come non ci sono dati su un eventuale valore soglia di test più specifici per il rischio di emorragia o trombosi (tempo di trombina diluito [dTT])¹⁴².

Anche nei pazienti con indicazione a intervento cardiocirurgico urgente sarebbe sempre preferibile attendere la cessazione dell'effetto del NAO (Tabella 19).

Tabella 16. Raccomandazioni sulla sospensione degli antiplastrinici in previsione di bypass aortocoronarico secondo le linee guida ESC/EACTS.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Non sospendere la terapia per il periodo raccomandato.	I	C
Se l'intervento non è in emergenza, deve essere preso in considerazione di rinviare l'intervento di almeno 5 giorni dopo la sospensione di clopidogrel o ticagrelor, e di 7 giorni dopo prasugrel, se clinicamente fattibile e a meno che il paziente non sia ad alto rischio di eventi ischemici.	Ila	C
Per guidare l'interruzione della terapia deve essere usato un test di funzionalità piastrinica, piuttosto che l'uso arbitrario di un periodo di rinvio specificato.	Ila	C
Riprendere l'inibitore P2Y ₁₂ appena possibile, quando sicuro.	Ila	C

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

Modificata da Windecker et al.⁸¹.

È importante ricordare che i NAO hanno un picco di concentrazione a circa 2h dall'assunzione e che un'alta concentrazione a valle dell'assunzione si correla con aumentato rischio emorragico. Se è necessario interrompere immediatamente l'effetto anticoagulante in caso di interventi in emergenza (ad esempio dissezioni aortiche) possono essere usati con parziale efficacia i complessi protrombinici attivati¹⁴⁴. Gli inibitori specifici sono stati studiati ancora su un numero limitato di pazienti. In particolare l'idarucizumab, somministrato in doppio bolo da 2.5 g endovenoso, è un frammento anticorpale che nel giro di pochi minuti annulla l'effetto del dabigatran, misurato con dTT e tempo di ecarina¹⁴⁵, mentre l'andexanet al dosaggio di 800 mg in bolo endovenoso inibisce l'effetto dei NAO anti-Xa in pochi minuti¹⁴⁶. La somministrazione dei NAO non va ripresa prima di 48-72h dopo l'intervento, visto che questi farmaci raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco entro 1-4h dall'assunzione, mentre non ci sono dati sull'utilizzo in questi casi di NAO a dosaggio ridotto.

6.3 Betabloccanti

Alla fine degli anni '90 alcuni studi osservazionali retrospettivi avevano dimostrato i benefici del pretrattamento con betabloccanti¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, e successivamente l'uso preoperatorio di questi farmaci è stato considerato uno standard di qualità nei pazienti sottoposti a BPAC, anche per la prevenzione del rischio di fibrillazione atriale¹⁵⁰. L'entusiasmo nei confronti di un utilizzo generalizzato di questi farmaci è stato negli ultimi anni ridimensionato dai risultati di una metanalisi¹⁵¹, del database della Società di Chirurgia Toracica del Texas¹⁵², che ne hanno evidenziato la mancanza di beneficio in questo contesto, e da un'analisi retrospettiva dei dati provenienti da oltre 500 000 pazienti sottoposti a BPAC negli Stati Uniti tra il 2008 e il 2012, senza infarto miocardico recente: l'uso preoperatorio del betabloccante non aveva comportato nessun miglioramento in termini di mortalità, anzi aveva aumentato, di poco, l'incidenza di fibrillazione atriale¹⁵³. Sebbene non sia chiaro il meccanismo alla base di questo effetto e i risultati dello studio non siano definitivi, è stato suggerito di non trascurare i rischi correlati a eventuale ipotensione.

6.4 Statine

I pazienti con malattia coronarica che richiedano una rivascolarizzazione chirurgica, eseguita sia con che senza la cir-

Tabella 17. Schema riassuntivo sulla gestione della terapia antiaggregante in previsione di bypass aortocoronarico secondo ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis.

	Alto rischio di sanguinamento	Basso rischio di sanguinamento
• SCA o stenting recente	- Ticagrelor/clopidogrel: stop 5 giorni prima dell'intervento e bridge per 4 giorni	- Ticagrelor/clopidogrel: stop 3 giorni prima dell'intervento e bridge per 2 giorni
• Alto rischio trombotico	- Prasugrel: stop 7 giorni prima e bridge per 5 giorni	- Prasugrel: stop 5 giorni e bridge per 3 giorni
• Basso rischio trombotico	- Ticagrelor/clopidogrel: stop 5 giorni prima dell'intervento - Prasugrel: stop 7 giorni prima dell'intervento	Ticagrelor/clopidogrel: stop 5 giorni prima dell'intervento o meno se indicato dai test di funzionalità piastrinica Prasugrel: stop 7 giorni prima dell'intervento o meno se indicato dai test di funzionalità piastrinica

Modificata da Sousa-Uva et al.¹¹⁴.

Tabella 18. Gestione della terapia antiaggregante in previsione di bypass aortocoronarico secondo le linee guida della Società di Chirurgia Toracica Americana.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Commento
Effettuare uno screening dei fattori di rischio di sanguinamento; se possibile, modificarli.	I	B	
Monitoraggio della funzione piastrinica (i test hanno alto valore predittivo negativo; identificano i pazienti a basso rischio di sanguinamento).	IIb	B	
È raccomandata la sospensione per alcuni giorni dell'inibitore del recettore P2Y ₁₂ per ridurre il rischio di sanguinamento e trasfusione. L'intervallo dipende da fattori multipli, prevalentemente correlati al rischio trombotico.	I	B	Non comporta aumento di outcome negativi
L'ASA va sospesa per pochi giorni solo in casi a rischio molto alto, come il rifiuto di trasfusioni.	IIa	B	Iniziare ASA 6-24h dopo
È ragionevole sospendere l'ASA nei casi di chirurgia puramente elettiva, per ridurre il rischio emorragico.	IIa	A	Iniziare ASA 6-24h dopo
Nei pazienti in DAPT per SCA che richiede intervento urgente:			
Attendere 1-2 giorni prima dell'operazione per ridurre i rischi.	IIa	B	
È ragionevole basarsi sui test di funzionalità piastrinica anziché seguire un arbitrario rinvio specificato.	IIa	B	
Nei pazienti ad alto rischio trombotico che richiedono intervento urgente, le strategie di "bridging" possono essere utili per limitare il rischio emorragico e trombotico.	IIb	B	
Nei pazienti ancora in DAPT per SCA o per stent probabilmente l'intervento può essere effettuato a intervallo minore di 5 giorni, per minimizzare il rischio trombotico della sospensione degli antiplastrinici, oppure usando una terapia "bridge".	IIb	C	

ASA, aspirina; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; SCA, sindrome coronarica acuta.

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza.

Modificata da Ferraris et al.¹¹⁵.

Tabella 19. Principali caratteristiche dei nuovi anticoagulanti orali e loro effetto sui test di coagulazione.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Picco plasmatico	2h dopo assunzione	1-4h dopo assunzione	2-4h dopo assunzione	1-2h dopo assunzione
Livello plasmatico minimo	12-24h dopo assunzione	12-24h dopo assunzione	16-24h dopo assunzione	12-24h dopo assunzione
Emivita plasmatica	14-17h	8-12h	5-9	8-15
Durata azione anticoagulante	24 -36h	ND	24h	ND
PT	Non utilizzabile	Non utilizzabile	Se allungato può indicare un rischio di sanguinamento	Allungato
INR	Non utilizzabile	Non utilizzabile	Non utilizzabile	Non utilizzabile
aPTT	Se >2x valore normale nel momento del livello plasmatico minimo: rischio di sanguinamento aumentato	Non utilizzabile	Non utilizzabile	Allungato
dTT	Se >200 ng/ml o 65 s nel momento del livello plasmatico minimo: rischio di sanguinamento aumentato	Non utilizzabile	Non utilizzabile	Non utilizzabile
ECT	Se >3x valore normale nel momento del livello plasmatico minimo: rischio di sanguinamento aumentato	Non alterato	Non alterato	Non alterato

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; dTT, tempo di trombina diluito; ECT, tempo di coagulazione all'ecarina; INR, international normalized ratio; ND, non disponibile; PT, tempo di protrombina.

colazione extracorporea sono a rischio di complicanze sia cardiovascolari che cerebrovascolari con una frequenza che va dal 3% nei pazienti a basso rischio a oltre il 20% nei pazienti ad alto rischio¹⁵⁴. Lo sviluppo di strategie per migliorare i risultati e ridurre i rischi di eventi avversi peri- e postoperatori è quindi importante. Il trattamento delle dislipidemie oltre ad essere ben codificato nella prevenzione primaria e secondaria dei pazienti con malattia coronarica svolge un ruolo ancora maggiore nei pazienti che sono stati sottoposti a BPAC¹⁵⁵.

Livelli elevati di LDL e colesterolo influenzano enormemente il processo di malattia dei graft venosi, con lo sviluppo di iperplasia intimale e la formazione di placche aterosclerotiche. Le statine hanno dimostrato di inibire lo sviluppo della malattia dei graft venosi riducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Le statine sembrano inoltre possedere multipli effetti pleiotropici, che sono stati correlati alla riduzione degli eventi clinici avversi¹⁵⁶ e alla protezione cardiovascolare nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica oltre che percutanea^{157,158}.

Nonostante queste premesse, in un'estensiva revisione sull'utilità del trattamento preoperatorio con statine¹⁵⁴ l'unica riduzione significativa è stata registrata per l'incidenza di fibrillazione atriale postoperatoria e della conseguente durata della degenza in terapia intensiva ed in ospedale. Non vi sono stati effetti significativi su mortalità, ictus, infarto perioperatorio o insufficienza renale. È in corso uno studio multicentrico randomizzato¹⁵⁹ che dovrebbe dare informazioni sugli effetti delle statine su mortalità, comparsa di fibrillazione atriale, infarti perioperatori ed eventi cerebrovascolari.

In attesa di questi risultati le attuali raccomandazioni sulle statine sono riassunte nella Tabella 20.

Tabella 20. Raccomandazioni sull'utilizzo delle statine nei candidati a bypass aortocoronarico secondo le linee guida dell'American Heart Association.

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Tutti i pazienti che debbano essere sottoposti a BPAC devono essere posti in terapia con statine prima dell'intervento, risomministrando il farmaco nel postoperatorio appena possibile, a meno di controindicazioni.	I	A
Tutti i pazienti di età <75 anni devono ricevere statine ad alte dosi (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg).	I	A
Statine a dosaggio ridotto devono essere comunque somministrate anche ai pazienti di età >75 anni o poco tolleranti alle alte dosi.	I	A
La sospensione della terapia con statine non è raccomandata prima o dopo l'intervento di BPAC a meno di intolleranza o allergia.	III	B

BPAC, bypass aortocoronarico.

^aclasse di raccomandazione.

^blivello di evidenza

Modificata da Kulik et al.¹⁵⁷.

7. CONCLUSIONI

La grande disponibilità di farmaci efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari e il sempre più diffuso ricorso a procedure interventistiche hanno fortemente migliorato la prognosi dei pazienti con coronaropatia, rendendo però talora complessa la scelta della migliore terapia.

Il panel di esperti delle principali società scientifiche italiane del settore si è sforzato di realizzare una sintesi delle attuali conoscenze che fornisca al clinico uno strumento utile nello scegliere quali farmaci somministrare prima di sottoporre un paziente ad una procedura di rivascolarizzazione, in rapporto alle diverse condizioni cliniche di presentazione.

La scelta dei farmaci antitrombotici da somministrare prima dell'esatta conoscenza del quadro coronarografico e dei conseguenti sviluppi terapeutici in pazienti con coronaropatia può da un lato consentire di anticipare un trattamento ottimale ma può dall'altro esporre il paziente a un rischio emorragico che, soprattutto nei pazienti con SCA, può pesare significativamente sulla prognosi anche più del teorico beneficio del pretrattamento. In particolare nelle SCA-NSTE, in sintonia con le linee guida europee, proponiamo un "pretrattamento selettivo", guidato dalla valutazione del rischio ischemico, del rischio emorragico e del tempo previsto all'esecuzione della coronarografia.

Gran parte delle problematiche inerenti a questo tema sarebbero risolte da un più precoce accesso alla coronarografia, soprattutto per i pazienti a maggior rischio di eventi.

8. RIASSUNTO

La grande disponibilità di farmaci efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari insieme al ricorso alla rivascolarizzazione miocardica hanno di molto migliorato la prognosi dei pazienti con coronaropatia. Tuttavia, la combinazione di farmaci antitrombotici da somministrare prima della conoscenza del quadro coronarografico e dei conseguenti sviluppi terapeutici, se da un lato può consentire di anticipare un trattamento ottimale, può dall'altro esporre il paziente a un rischio emorragico non sempre necessario.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta con soprallivellamento del tratto ST indirizzati ad angioplastica primaria, la somministrazione di eparina non frazionata e di aspirina rappresentano lo standard di trattamento pre-procedurale. La somministrazione "upstream" di un inibitore orale del recettore P2Y₁₂, pur se non sostenuta da studi randomizzati, appare comunque ragionevole, vista l'elevatissima probabilità di trattamento con angioplastica. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST, nei quali non sempre è attuata una strategia invasiva, l'evenienza di un sanguinamento può pesare significativamente sulla prognosi, anche più del teorico beneficio del pretrattamento antitrombotico. Il fondaparinux è l'anticoagulante con il più favorevole profilo di efficacia/sicurezza. Il pretrattamento antiplastrinico deve invece essere selettivo, cioè guidato dalle condizioni di rischio ischemico, di rischio emorragico e del tempo previsto all'esecuzione della coronarografia.

Nel paziente con coronaropatia stabile, in genere in trattamento con aspirina, il pretrattamento con clopidogrel è consigliabile in caso di angioplastica già programmata, e ragionevole in caso di sua elevata probabilità, almeno in pazienti a basso rischio emorragico. Nel paziente candidato a rivascolarizzazione chirurgica è in genere indicata la prosecuzione della terapia con aspirina e la sospensione dell'inibitore orale del recettore P2Y₁₂, con eventuale "bridging" con antiplastrinici per via endovenosa.

I farmaci anti-ischemici sono utili nel controllo dei sintomi, ma non hanno una specifica indicazione in rapporto alle procedure

di rivascularizzazione. Le statine hanno mostrato effetti protettivi rispetto al danno periprocedurale ma anche su eventi clinici a distanza, quando somministrate precocemente. Anche se mancano dati randomizzati a sostegno, appare ragionevole la loro somministrazione pre-procedurale in considerazione dei potenziali vantaggi senza significativi effetti collaterali.

Parole chiave. Aterosclerosi coronarica; Farmaci antiaggreganti; Farmaci anticoagulanti; Rivascularizzazione miocardica; Sanguinamento; Sindromi coronariche acute.

9. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abbrignani Maurizio Giuseppe, Alunni Gianfranco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giancarlo Giacinto, Caldarola Pasquale, Capecchi Alessandro, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Mar-

co Matteo, Cicini Maria Paola, Clerico Aldo, D'Agostino Carlo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Favilli Silvia, Ferraiuolo Giuseppe, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Lucà Fabiana, Lukic Vjerica, Macera Francesca, Marini Marco, Mason Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Nardi Federico, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Uguccioni Massimo, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

10. BIBLIOGRAFIA

- Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al.; ATLANTIC Investigators. Pre-hospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016-27.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
- 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 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.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
- Zeymer U, Arntz HR, Mark B, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101:305-12.
- Ducci K, Grotti S, Falsini G, et al. Comparison of pre-hospital 600 mg or 900 mg vs peri-interventional 300 mg clopidogrel in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. The Load&Go randomized trial. *Int J Cardiol* 2013;168:4814-6.
- Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al.; ACTION Study Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507-16.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
- Steg PG, James S, Harrington RA, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41.
- De Luca L, Bolognese L, Valgimigli M, et al.; Documento ANMCO/SICI-GISE sulla terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute. *G Ital Cardiol* 2013;14:839-66.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al.; CURRENT-OASIS Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
- De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from GP IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-13.
- Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149-59.

19. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al.; BRAVE-3 Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-40.
20. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al.; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with st-elevation myocardial infarction. *N Eng J Med* 2008;358:2205-17.
21. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, et al.; FINESSE Investigators. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk st-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:917-24.
22. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al.; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
23. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
24. Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al.; EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207-17.
25. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al.; HEAT-PPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-58.
26. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997-1009.
27. van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al.; On-TIME 2 Study Group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-46.
28. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost* 2014;112:1080-7.
29. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
30. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
31. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32.
32. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR. *Am Heart J* 2011;161:864-70.
33. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-7.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
35. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
36. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-33.
37. Kim JS, Kim J, Choi D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332-9.
38. Liu HL, Yang Y, Yang SL, et al. Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study. *Clin Ther* 2013;35:261-72.
39. Lyu T, Zhao Y, Zhang T, et al. Effect of statin pretreatment on myocardial perfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2013;36:E17-24.
40. Kim JW, Yun KH, Kim EK, et al. Effect of high dose rosuvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Korean Circ J* 2014;44:76-81.
41. Zhou SS, Tian F, Chen YD, et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:135-42.
42. Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale*, n. 156 del 08/07/2014.
43. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
44. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-32.
45. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80.
46. Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, Morici N, De Servi S, Cavallini C. Early invasive versus selectively invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: impact of age. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:686-701.
47. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-30.
48. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
49. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-11.
50. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369-75.
51. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
53. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

54. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:363-72.
55. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35:2083-93.
56. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:20-33.
57. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al.; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-41.
58. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-29.
59. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW et al.; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
60. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981-92.
61. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
62. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
63. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. *Am J Cardiol* 2011;107:198-203.
64. De Luca L, Danchin N, Valgimigli M, Goldstein P. Effectiveness of pretreatment with dual oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2015;116:660-8.
65. Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, et al.; GRACE Investigators. Delay to angiography and outcomes following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95:211-5.
66. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:441-52.
67. Capodanno D, Angiolillo DJ. Pretreatment with antiplatelet drugs in invasively managed patients with coronary artery disease in the contemporary era: review of the evidence and practice guidelines. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002301.
68. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309.
69. Zeymer U, Montalescot G, Ardissino D, et al. Optimal timing of initiation of oral P2Y₁₂-receptor antagonist therapy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. Lessons learnt from the ACCOAST-trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Apr 28 [Epub ahead of print].
70. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y₁₂ inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1542-51.
71. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Pretreatment with P2Y₁₂ inhibitors in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: an outdated and harmful strategy. *Circulation* 2014;130:1904-14.
72. Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y₁₂ Receptor Blockers (DUBIUS). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02618837. EudraCT number 2015-000993-37.
73. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
74. Bakhai A, Iñiguez A, Ferrieres J, et al.; APTOR Trial Investigators. Treatment patterns in acute coronary syndrome patients in the United Kingdom undergoing PCI. *EuroIntervention* 2011;6:992-6.
75. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, et al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:893-902.
76. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al.; Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
77. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468-76.
78. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077-86.
79. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
80. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
81. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
82. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al.; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-16.
83. Lip GY, Windecker S, Huber, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.
84. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.
85. Benjo AM, El-Hayek GE, Messerli F, et al. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:53-60.
86. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:558-65.
87. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, et al.; PRAGUE-8 Investigators. Clopido-

- grel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495-503.
- 88.** Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al.; ISAR-REACT Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
- 89.** Schulz S, Mehilli J, Neumann, et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:2482-91.
- 90.** Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G, et al.; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3 Trial Investigators. Bivalirudin vs unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions in patients with stable and unstable angina pectoris: 1-year results of the ISAR-REACT 3 trial. *Eur Heart J* 2010;31:582-7.
- 91.** Montalescot G, White HD, Gallo R, et al.; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006-17.
- 92.** Rose AJ, Allen AL, Minichello T. A call to reduce the use of bridging anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:64-7.
- 93.** Riccio C, Gulizia MM, Colivicchi F, et al. Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica. *G Ital Cardiol* 2016, in press.
- 94.** Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e34450.
- 95.** Wang L, Peng P, Zhang O, et al. High-dose statin pretreatment decreases periprocedural myocardial infarction and cardiovascular events in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of twenty-four randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e113352.
- 96.** Sardella G, Lucisano L, Mancone M, et al. Comparison of high reloading rosuvastatin and atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial. *Int J Cardiol* 2013;168:3715-20.
- 97.** Stacul F, Van der Molen A, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
- 98.** Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010;123:755-63.
- 99.** Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-9.
- 100.** McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury: shifting from elective to urgent coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2010;23:467-9.
- 101.** McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
- 102.** Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 4: Contrast-induced AKI. *Kidney Int* 2012;2:69-88.
- 103.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 104.** Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- 105.** Wijns W, Kohl P, Danchin N, et al.; Task Force on Myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- 106.** Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52.
- 107.** Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:584-90.
- 108.** ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy trial (ACT). *Circulation* 2011;124:1250-9.
- 109.** Klima T, Christ A, Marana I, et al. Sodium chloride vs sodium bicarbonate for the prevention of contrastmedium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2012;33:2071-9.
- 110.** Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): Renal Guard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011;124:1260-9.
- 111.** Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:90-7.
- 112.** Fuster V, Chesebro JH. Role of platelets and platelet inhibitors in aortocoronary artery vein-graft disease. *Circulation* 1986;73:227-32.
- 113.** Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112(Suppl 1):I286-92.
- 114.** Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, et al.; ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510-4.
- 115.** Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761-81.
- 116.** Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, De Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost* 2011;9:2133-42.
- 117.** Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004;30:1873-81.
- 118.** Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann Thorac Surg* 2008;86:1557-62.
- 119.** Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 2012;94:460-7.
- 120.** Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M, Andreasen JJ, Mortensen PE. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:114-20.
- 121.** Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg* 2011;91:1780-90.
- 122.** Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B, et al. Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2012;13:528-51.
- 123.** Jones DA, Gallagher S, Rathod K, et al. Clinical outcomes after myocardial

revascularization according to operator training status: cohort study of 22,697 patients undergoing percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2013;34:2887-95.

124. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1985-92.

125. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652-735.

126. Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.

127. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.

128. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, et al. The effect of pre-operative ASA on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008;29:1057-71.

129. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al.; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Stopping vs continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016;374:728-37.

130. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388-96.

131. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-44.

132. Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1623-30.

133. Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med* 2015;372:196-7.

134. Buchanan A, Newton P, Pehrsson S, et al. Structural and functional characterization of a specific antidote for ticagrelor. *Blood* 2015;125:3484-90.

135. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based

strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-9.

136. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-91.

137. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-74.

138. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation* 2013;128:2785-98.

139. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, et al. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2013;28:109-16.

140. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al.; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.

141. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-711.

142. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. 2015 Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-507.

143. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96.

144. Siegal DM, Cuker A. Reversal of target-specific oral anticoagulants. *Drug Discov Today* 2014;19:1465-70.

145. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.

146. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.

147. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al. Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients under-

going noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1674-86.

148. ten Broecke PW, De Hert SG, Mertens E, Adriaensen HF. Effect of preoperative beta-blockade on perioperative mortality in coronary surgery. *Br J Anaesth* 2003;90:27-31.

149. Ferguson TB Jr, MD, Coombs LP, Peterson ED; Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA* 2002;287:2221-7.

150. O'Brien SM, Shahian DM, DeLong ER, et al. Quality measurement in adult cardiac surgery, II: statistical considerations in composite measure scoring and provider rating. *Ann Thorac Surg* 2007;83(4 Suppl):S13-S26.

151. Wiesbauer F, Schlager O, Domonovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2007;104:27-41.

152. Brinkman W, Herbert MA, Prince SL, et al. Preoperative beta-blocker usage: is it really worthy of being a quality indicator? *Ann Thorac Surg* 2011;92:788-96.

153. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, et al. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1320-7.

154. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD008493.

155. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-45.

156. Pan W, Pintar T, Anton J, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):II45-9.

157. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:927-64.

158. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008;118:1785-92.

159. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Hellmich M, et al. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial. *Am Heart J* 2015;170:46-54.

Documento di consenso ANMCO/SIC/SIT: Il futuro della telemedicina nello scompenso cardiaco

Andrea Di Lenarda¹ (Coordinatore), Giancarlo Casolo² (Coordinatore),
Michele Massimo Gulizia³ (Coordinatore), Nadia Aspromonte⁴ (Coordinatore),
Simonetta Scalvini⁵, Andrea Mortara⁶, Gianfranco Alunni⁷, Renato Pietro Ricci²,
Roberto Mantovan⁸, Giancarmine Russo⁹, Gian Franco Gensini¹⁰, Francesco Romeo¹¹

¹S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

²S.C. Cardiologia, Nuovo Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

³U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

⁴U.O.C. Cardiologia-UTIC, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

⁵U.O. Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, Lumezzane (BS)

⁶U.O. Cardiologia Clinica e Scompenso Cardiaco, Policlinico di Monza, Monza

⁷Unità Integrata Scompenso Cardiaco, Ospedale di Assisi, Assisi (PG)

⁸U.O. di Cardiologia-UTIC, Ospedale M. Bufalini, Cesena (FC)

⁹Segretario Generale Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica (SIT), Roma

¹⁰Presidente Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica (SIT), Firenze

¹¹U.O.C. Cardiologia e Cardiologia Interventistica, Policlinico "Tor Vergata", Roma

Revisori del Documento

Carlo Campana, Mario Chiatto, Giuseppe Di Tano, Francesco Fedele, Domenico Gabrielli, Achille Giardina,
Federico Nardi, Massimo Zecchin

Consensus Document Approval Faculty
in Appendice

Telemedicine applied to heart failure patients is a tool for recording, remote transmission, storage and interpretation of cardiocirculatory parameters and/or diagnostic images, useful, as emphasized by the latest guidelines, to allow for intensive home monitoring in patients with advanced heart failure or during the vulnerable post-acute phase to improve the prognosis and quality of life for patients.

Recently, several meta-analyses have shown that the patterns of care supported by telemedicine are not only effective, but also economically advantageous. The benefit is unquestionable with a 30-35% reduction in mortality and a 15-20% reduction in hospitalizations. Patients implanted with cardiac devices can also benefit from an integrated remote clinical management as all modern devices can transmit technical and diagnostic data. However, telemedicine can bring benefits to the patient with heart failure only if it is part of a shared and integrated, multidisciplinary and multiprofessional "Chronic Care Model". Moreover, the future development of remote telemonitoring programs in our country goes through the primary use of products certified as medical device, field validation of organizational solutions proposed, a legislative and administrative adaptation to new care methods and the widespread growth of competence in clinical care to remotely manage the complexity of chronicity.

With this consensus document the Italian Cardiology reaffirms its willingness to contribute to the government of the tumultuous and fragmented technological development, proposing a new phase of qualitative assessment, standardization of processes and testing the application of telemedicine to heart failure.

Key words. e-Health; Heart failure; Implantable devices; Remote telemonitoring; Telemedicine.

G Ital Cardiol 2016;17(6):491-507

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Di Lenarda S.C. Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Via Slataper 9, 34125 Trieste
e-mail: andrea.dilenarda@aas1.sanita.fvg.it

1. Premesse e obiettivi del documento	492
2. Telemedicina quale strumento di gestione e comunicazione per la continuità assistenziale nel paziente con scompenso cardiaco	493
2.1 Approcci metodologici e prove di efficacia	493
2.2 Le esperienze italiane	495
3. Potenzialità delle tecnologie mobile health per l'assistenza remota al paziente con scompenso cardiaco	497
4. Il controllo remoto del paziente portatore di dispositivi	498
4.1 Gestione dello scompenso cardiaco	498
5. L'empowerment del paziente	500
6. Aspetti tecnici e normativi	500
6.1 Governo della domanda	500
6.2 Quadro normativo	500
6.3 Rimborsabilità	501
6.4 Health Technology Assessment e sistemi di telemedicina	501
6.5 Privacy	502
6.6 Archiviazione delle informazioni	502
7. Prospettive future	503
8. Conclusioni	504
9. Riassunto	504
10. Appendice	505
11. Bibliografia	505

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
CHAMPION	CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients
DIAL	Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure
EVOLVO	Evolution of Management Strategies of Heart Failure Patients With Implantable Defibrillators
FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
HHH	Home or Hospital in Heart failure
HR	hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
IC	intervallo di confidenza
ICAROS	Integrated care vs Conventional intervention in cArdiac failure patients: Randomized Open label Study
ICT	Information and Communication Technologies
IN-TIME	Influence of Home Monitoring on the Clinical Status of Heart Failure Patients With an Impaired Left Ventricular Function
IoY	Internet of You
mHealth	mobile health
MMG	medico di medicina generale
MOBITEL	MOBile TELEmonitoring in Heart Failure Patients Study
NRS	Nuove Reti Sanitarie
NYHA	New York Heart Association
PARTNERS HF	Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure
RR	rischio relativo
SC	scompenso cardiaco
SDANN	deviazione standard delle medie degli intervalli R-R normali di 5 min nelle 24h
SDNN	deviazione standard degli intervalli R-R normali nelle 24h
SIC	Società Italiana di Cardiologia
SIT	Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TLM	telemonitoraggio
TM	telemedicina

1. PREMESSE E OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

La telemedicina (TM), ed in generale le tecnologie della salute che vanno sotto il nome di eHealth, identificano lo scambio digitale di informazioni sociosanitarie allo scopo di sostenere e ottimizzare a distanza il processo assistenziale, garantendo ad esempio, una permanenza del paziente a domicilio in condizioni di sicurezza e benessere¹ oppure offrendo strumenti per una miglior aderenza alle misure terapeutiche o di prevenzione.

Il telemonitoraggio (TLM) applicato alle patologie cardiovascolari o telecardiologia viene definito come la registrazione, trasmissione a distanza (continua o intermittente), archiviazione ed interpretazione di parametri cardiocircolatori (quali se-

gnali ECG, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, saturazione di ossigeno) e, più recentemente, di immagini diagnostiche (ecocardiografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica cardiaca, medicina nucleare, angiografia coronarica).

Tra le principali patologie cardiovascolari lo scompenso cardiaco (SC) costituisce un problema sanitario emergente, con rilevanti ripercussioni sui costi sanitari dovute principalmente alle numerose e spesso prolungate ospedalizzazioni. Le più recenti indicazioni delle linee guida sullo SC² hanno enfatizzato il ruolo del monitoraggio giornaliero del peso corporeo e dei parametri vitali. Il TLM domiciliare, integrato con un intervento educativo sui pazienti, può permettere una gestione clinica a domicilio ottimizzata ed in tempo reale dei pazienti con SC riducendo i ricoveri e gli accessi al Pronto Soccorso, migliorando la prognosi e la qualità di vita³. Gli strumenti telematici ed i sistemi di trasmissione dati attualmente disponibili mostrano livelli di efficienza e sicurezza tali da permettere di attuare con facilità programmi di TLM domiciliare.

Recentemente, diverse metanalisi hanno dimostrato che i modelli di cura supportati dalla telecardiologia sono non solo efficaci, ma anche economicamente vantaggiosi. Il beneficio appare indiscutibile con una riduzione annua del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni⁴⁻⁷. L'utilizzo del TLM in questi pazienti permette di riconoscere in anticipo i primi segni di SC e di intervenire efficacemente. In particolare, sono monitorati al domicilio del paziente sia i parametri clinici (peso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno) e il segnale ECG, che alcuni indici descrittivi dello stato di salute (score di astenia, dispnea e congestione periferica). Dal Centro sanitario possono essere inviati messaggi educazionali e raccomandazioni sull'aderenza alla terapia. Tutte le informazioni sono raccolte in database informatici consultabili con le usuali regole di rispetto della privacy dagli operatori sanitari che hanno in cura il malato. I software gestionali permettono poi di impostare dei limiti soglia personalizzati che automaticamente attivano segnali di allarme con richiesta di un intervento specifico di risposta. Anche i pazienti portatori di un dispositivo cardiaco impiantabile possono beneficiare del TLM in quanto tutti i moderni device possono trasmettere dati tecnici e diagnostici in remoto consentendo una gestione clinica integrata. Tuttavia è da sottolineare con chiarezza che il TLM può portare benefici solo se è inserito in un modello di gestione organizzato dove, al personale dedicato del Centro SC di riferimento, si affianchi un medico di medicina generale (MMG) informato e partecipa, con cui siano stati condivisi compiti, ruoli e flow-chart decisionali. Rimane inoltre fondamentale che i pazienti inquadrati nel programma di TLM ricevano un'appropriate informazione sulla malattia ed una educazione specifica all'automonitoraggio e all'autocura.

In sostanza la vera sfida che accompagna lo sviluppo della eHealth è innanzitutto quella culturale e cioè la consapevolezza che il fattore critico di successo nella diffusione delle Information and Communication Technologies (ICT) in Sanità è rappresentato dalla capacità di mantenere un equilibrio tra una prospettiva di tipo "high tech" e una di tipo "high touch", basata cioè anche sull'attenzione agli aspetti di contatto umano, nel rispetto delle molteplici sensibilità che la diagnosi e la cura devono prendere in considerazione per poter essere coronate da successo⁸.

Non secondaria appare anche la necessità di valutare la reale innovazione clinica ed organizzativa offerta dallo sviluppo tecnologico evitando investimenti privi di valore aggiunto

rispetto alla qualità delle cure già esistente o, peggio, il fiorire di un disordinato sviluppo di applicazioni prive di integrazione su una idea comune dell'obiettivo di salute da raggiungere.

Con questo documento di consenso la Cardiologia nazionale riafferma la volontà di contribuire al governo del tumultuoso e frammentario sviluppo tecnologico, proponendo una nuova fase di valutazione qualitativa, standardizzazione dei processi e sperimentazione delle applicazioni della TM nello SC nel nostro Paese.

2. TELEMEDICINA QUALE STRUMENTO DI GESTIONE E COMUNICAZIONE PER LA CONTINUITÀ ASSISTENZIALE NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

I registri internazionali hanno mostrato chiaramente che nei pazienti con SC molte delle fasi di instabilizzazione potrebbero essere evitate se venisse migliorato il percorso di follow-up sia nella fase vulnerabile post-dimissione sia nelle fasi a medio e lungo termine. Le nuove tecniche di controllo a distanza dei parametri vitali e dello stato di salute possono contribuire a prevenire molti fattori favorenti un'instabilizzazione dello SC (ridotta perfusione coronarica, ipertensione non controllata, bradi-tachiaritmie, diverse comorbidità quali anemia, infezioni, deterioramento della funzione renale o una scarsa compliance alla terapia farmacologica e non farmacologica) stimolando precoci interventi terapeutici e/o appropriate modifiche comportamentali.

La TM, ed in generale l'insieme delle tecnologie della salute che vanno sotto il nome di eHealth, identificano qualsiasi scambio digitale di informazioni sanitarie allo scopo di sostenere e ottimizzare a distanza il processo assistenziale per garantire la massima sicurezza a domicilio e la migliore qualità della vita ai cittadini. Nel medesimo capitolo sono compresi strumenti atti a favorire l'aderenza e persistenza a misure terapeutiche e comportamentali quali i reminder mediante text messaging.

Una strutturazione classica di un modello di TLM domiciliare dovrebbe tenere in considerazione non solo i bisogni clinici dei pazienti ma anche quelli socio-assistenziali, sulla base delle loro caratteristiche (fragilità, comorbidità multiple, elevata complessità clinica, ridotta mobilità) con un approccio integrato. I dispositivi dovrebbero idealmente trasmettere il segnale con varia modalità ad una centralina unica posta a domicilio, a basso impatto per il paziente e la sua famiglia, e da questa, attraverso protocolli sicuri al portale, senza la necessità di un contatto telefonico tra assistito ed operatore. Anche la trasmissione diretta da sensori collegati al paziente direttamente ad una centrale remota mediante protocolli standardizzati costituisce una valida alternativa specialmente per pazienti non vincolati a cure esclusivamente presso il proprio domicilio. La disponibilità di un PC o di un tablet e di una rete wi-fi può offrire al paziente la possibilità di comunicare via videoconferenza con il team socio-assistenziale.

In alcune soluzioni la gestione continua dei flussi, la verifica della trasmissione e della qualità dei dati, la gestione in prima battuta degli allarmi, eventuali malfunzionamenti sono gestiti da un call center.

Tra i più comuni dispositivi utilizzati per il paziente con SC vi sono il pulsossimetro, la bilancia, lo sfigmomanometro, l'ECG ad una o più derivazioni, il rilevatore di movimento/caduta dell'assistito e il dispositivo di chiamata per le richieste di

assistenza. Se ritenuti utili possono essere installati eventuali sensori ambientali (temperatura, fumo, umidità, acqua, gas). In caso di necessità può essere stabilito un collegamento in videoconferenza con l'assistito.

Il portale nel quale idealmente dovrebbero convergere tutti i dati dei pazienti è generalmente articolato in diversi moduli cui accedono gli operatori sanitari e/o sociali, pazienti e caregiver in base ai propri profili (regolato da password strettamente personali). All'interno del portale, in una cartella individuale, dovrebbero essere disponibili i dati anagrafici dell'assistito, i dati relativi a contatti e persone di riferimento, le patologie, il quadro clinico e socio-assistenziale, gli esami eseguiti, la terapia in atto. Le misure cliniche ed eventualmente ambientali rilevate a domicilio dovrebbero essere riportate in grafico per una più pronta lettura e gli allarmi essere generati dall'assistito o direttamente dal sistema, con soglie personalizzabili. L'utilizzo di domande o questionari potrebbe permettere di analizzare sintomi e segni di instabilizzazione. Un portale siffatto potrebbe offrire un'agenda che riporti le attività eseguite e pianificate nonché i promemoria (misure, esami, assunzione farmaci) per la persona assistita.

Il TLM di questi parametri dimostra una serie di potenzialità che possono essere di grande aiuto alla continuità assistenziale del paziente tra l'ospedale e il MMG e/o le strutture territoriali:

- permette il monitoraggio del peso e dei fluidi con possibilità di regolare prontamente la terapia diuretica;
- facilita il controllo della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e delle aritmie;
- permette di titolare i farmaci dopo la dimissione e di migliorare gli interventi educativi stimolando empowerment ed auto-controllo della malattia;
- contribuisce al riconoscimento precoce e a migliorare il controllo dei fattori precipitanti.

Tuttavia, da un punto di vista strettamente pratico, affinché il TLM e la cura a distanza dello SC possano essere efficaci, occorre il sinergismo virtuoso di alcuni fattori⁹. Prima di tutto i parametri vitali devono essere scelti con cura, trasmessi in modo efficace e con una corretta periodicità, sulla base della tipologia del paziente/caregiver e della fase/severità della malattia. Le informazioni ricevute dal centro di riferimento devono essere poi valorizzate e trasformate in specifiche raccomandazioni di intervento per correggere le alterazioni che si sono generate. Risultano a questo proposito indispensabili un'adeguata esperienza degli operatori e la conoscenza approfondita del paziente e della sua malattia. L'effettivo recepimento delle raccomandazioni infine deve essere sottoposto a verifica (le informazioni sono state ricevute dai pazienti? Il paziente ne ha compreso il significato? Il paziente ha attuato i suggerimenti? Il problema è stato risolto? O, in alternativa, occorre un nuovo intervento?). Quest'ultima parte del processo di TLM è il più importante perché trasforma un'azione di semplice monitoraggio in un effettivo intervento clinico che poi è quello che in definitiva può impattare sulle ospedalizzazioni.

2.1 Approcci metodologici e prove di efficacia

Il TLM può utilizzare diversi sistemi di comunicazione che permettono di offrire assistenza e cura fra aree geograficamente distanti fra loro e fra pazienti e operatori sanitari non in contiguità come invece avviene abitualmente in una struttura ospedaliera o ambulatoriale.

Naturalmente il passaggio da una tecnologia semplice (es. telefono) ad una sofisticata (TLM multiparametrico) si accompagna a costi più elevati e ad una maggiore difficoltà di dimostrare un beneficio sostanziale dell'intervento in termini di costo-efficacia. Dal 2007 al 2013 sono state pubblicate numerose metanalisi^{3,5,10-14} nel tentativo di dimostrare che gli interventi di TLM si associano ad una significativa riduzione degli eventi nel corso del follow-up. Sono stati selezionati gli studi randomizzati disponibili in letteratura, spesso monocentrici, con endpoint quali la mortalità e l'ospedalizzazione per SC, generalmente con un periodo di osservazione piuttosto breve (6-12 mesi). Ingilis et al.¹¹ nel 2011 hanno pubblicato una metanalisi separando gli studi che hanno utilizzato solo una intervista telefonica strutturata dagli studi che hanno utilizzato il TLM di parametri vitali. L'effetto dei due interventi è stato simile per quanto riguarda le ospedalizzazioni per SC (intervista telefonica strutturata: rischio relativo [RR] 0.92, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.85-0.99, p<0.02 vs TLM: RR 0.91, IC 95% 0.84-0.99, p<0.02); al contrario il TLM è risultato più efficace sulla mortalità rispetto alla sola intervista telefonica strutturata (intervista telefonica strutturata: RR 0.88, IC 95% 0.76-1.01, p=0.08 vs TLM: RR 0.66, IC 95% 0.54-0.81, p<0.0001).

Tuttavia, negli anni 2010 e 2011 sono stati pubblicati due studi importanti uno americano e uno tedesco^{15,16} che hanno avuto un forte impatto sulla comunità scientifica. Chaudhry et al.¹⁵ hanno riportato i dati della più larga esperienza americana sull'utilizzo di TLM in 1653 pazienti dimessi dopo un ricovero per SC acuto. L'età media era di 61 anni, il 60% era in classe New York Heart Association (NYHA) III-IV, e il 70% circa aveva una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS). I pazienti erano stati arruolati entro 30 giorni dalla dimissione per SC acuto; nel braccio TLM i pazienti dovevano eseguire una telefonata gratuita ogni giorno e rispondere a delle domande guidate. Alla fine della settimana i risultati erano rivisti dal Centro coordinatore. Al termine dei 6 mesi di follow-up nessuna differenza significativa è stata osservata sia in termini di mortalità che di ospedalizzazione con una elevata

incidenza di eventi pari circa al 50%. Un aspetto critico dello studio americano¹⁵ che può certamente avere influito suiudenti risultati è la bassa aderenza dei pazienti al programma (il 14% dei pazienti non aveva eseguito nessuna telefonata e solo il 55% stava ancora trasmettendo i dati alla fine dei 6 mesi di follow-up). Questa esperienza è molto diversa da quella dello studio DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure)¹⁷ che prevedeva una raccolta di informazioni cliniche guidata dal personale infermieristico via telefono e che ha dimostrato una buona aderenza dei pazienti e una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per SC.

Il secondo importante studio viene pubblicato da Koehler et al.¹⁶ nel 2011. Si tratta di uno studio multicentrico tedesco su 710 pazienti stabili, ambulatoriali e in trattamento ottimale, di età media 67 anni, FEVS 27%, per il 50% in classe NYHA II. Il sistema di TLM era molto avanzato tecnologicamente con la trasmissione diretta via bluetooth dei parametri vitali al Centro coordinatore e un parallelo sistema per la gestione delle chiamate di emergenza. In un follow-up medio di 24 mesi, anche in questo caso non è stata osservata nessuna differenza significativa in termini di mortalità e ospedalizzazione fra i pazienti arruolati nel braccio TLM e nel gruppo controllo. A differenza dello studio precedente, in questo gruppo di pazienti più stabili, la percentuale di eventi ad 1 anno è risultata solo del 10%.

Il messaggio di questi studi, che sembra suggerire un effetto neutro delle tecniche di TLM sugli eventi principali nel corso del follow-up sia di pazienti con SC acuto che di pazienti stabili, conferma altri dati di studi multicentrici europei pubblicati negli anni precedenti¹⁸⁻²⁰. Tuttavia, in una metanalisi più recente¹⁴ sono state nuovamente confrontate le metodiche di assistenza remota nei vari studi randomizzati ed è emerso, come in passato, che nonostante i risultati negativi degli ultimi trial, sia il semplice supporto telefonico che il sistema di TLM si associavano ad un significativo beneficio clinico sia in termini di riduzione delle ospedalizzazione che della mortalità (Figura 1).

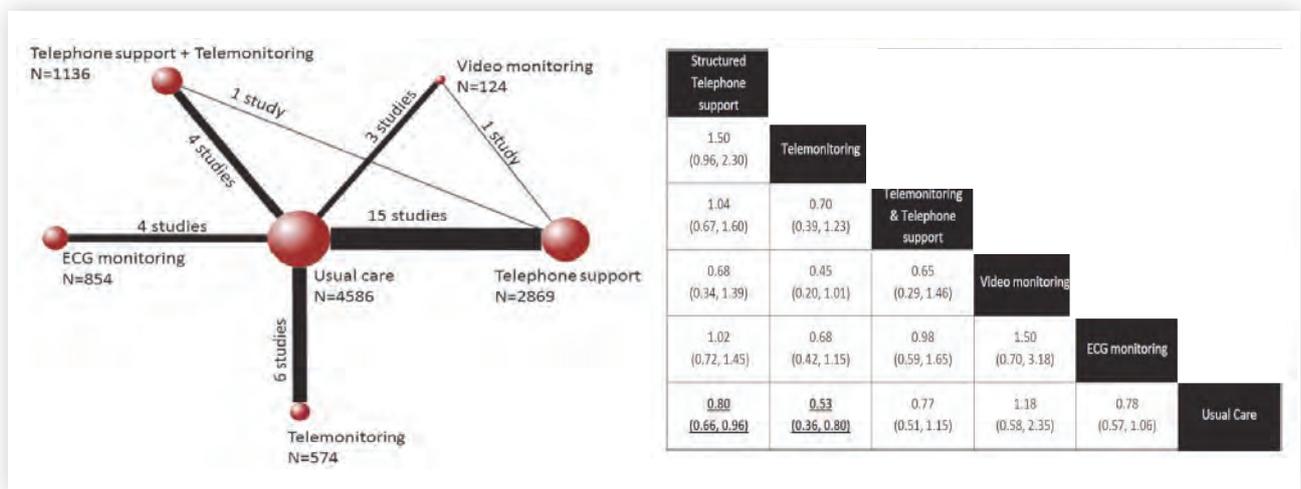


Figura 1. A sinistra: network di interventi in relazione all'endpoint di mortalità totale. Ogni nodo rappresenta un intervento e la grandezza del nodo indica il numero di pazienti che lo hanno ricevuto in rapporto al numero totale dei pazienti (n=10 193). La presenza della linea indica che esistono dei confronti fra gli interventi, e lo spessore della linea esprime il numero di confronti in relazione al numero totale degli studi (n=30). A destra: confronto verso i controlli (usual care) e fra i vari interventi. Si conferma la significativa riduzione della mortalità sia con il telefono che con il telemonitoraggio. Adattata da Kotb et al.¹⁴.

Diversi aspetti critici (Tabella 1) possono aiutare a comprendere le ragioni per cui molti studi non sono riusciti a dimostrare l'efficacia delle tecniche di TLM nella cura dello SC. Uno dei principali motivi di insuccesso di questi studi è che il TLM è stato utilizzato come se fosse un farmaco. Infatti, in nessuno di questi studi viene mai spiegato in dettaglio come fosse stato organizzato non tanto il monitoraggio in sé, ma in particolare il management dei pazienti che segue la trasmissione dei dati. La TM proprio perché si svolge a distanza, senza la visione del paziente, richiede un'organizzazione sanitaria efficiente e personale molto esperta, che conosca i bisogni e le caratteristiche della malattia di quel soggetto, le eventuali comorbilità e problematiche socio-assistenziali. Spesso chi era deputato a seguire il TLM non conosceva bene il paziente; in altri casi era l'organizzazione del lavoro o le risorse non adeguate a gestire i moltissimi dati che arrivavano al Centro coordinatore. Infatti i pazienti ambulatoriali già seguiti e ben noti ai Centri SC, spesso in classe NYHA III-IV, frequentemente con barriere geografiche e socio-economiche, si prestano molto meglio ad essere seguiti in un programma di TLM a distanza. È inoltre da considerare, come nello studio tedesco¹⁶, che se i pazienti sono già seguiti periodicamente da un ambulatorio dedicato all'interno di una rete ospedale-territorio efficiente diventa difficile ottenere una differenza sostanziale con il programma TLM e lo studio può risultare negativo. Lo studio HHH (Home or Hospital in Heart failure)¹⁹ è un buon esempio di questo concetto; infatti quando l'analisi è stata ristretta solo ai centri italiani (responsabili del 50% dell'arruolamento) che avevano molta più esperienza nell'utilizzo del sistema di TLM la differenza nell'endpoint primario di ospedalizzazione per SC e mortalità totale è diventata ampiamente significativa a favore del TLM (Figura 2A).

In conclusione, gli approcci metodologici del TLM e le modalità di gestione dei pazienti e delle loro patologie sono molteplici, così come i dispositivi, i loro costi ed i parametri misurabili. Tuttavia il problema della TM non è tanto la disponibilità di tecnologie, ma piuttosto l'organizzazione del servizio e la personalizzazione dell'intervento necessari per ottenere i maggiori vantaggi assistenziali. Questo risulta particolarmente importante per il management dello SC in cui la possibilità

di inviare informazioni diverse e la possibilità di attivare un teleconsulto da parte del personale sanitario (infermieristico, cardiologico o dal proprio MMG) potrebbe portare al coinvolgimento integrato con paziente e famiglia di tutti questi attori (incluso ove indicato gli operatori del sociale), con la possibilità di effettuare prontamente, quando indicato, gli accessi o le visite domiciliari²¹. Certamente rimane importante la possibilità di una monitoraggio multiparametrica considerando che spesso la modifica di un solo parametro non è esaustiva nel predire le ospedalizzazioni.

2.2 Le esperienze italiane

Le prime esperienze della Cardiologia italiana nel TLM dei pazienti con SC nascono all'inizio degli anni 2000 nei Centri della Fondazione "S. Maugeri". Scalvini et al.²² pubblicarono nel 2004 lo studio pilota del "sistema Gussago" che prevede la consegna al paziente dimesso dall'ospedale di un monitor portatile in grado di trasmettere ogni 1-2 settimane l'ECG per via telefonica, contestualmente all'esecuzione di un'intervista sullo stato di salute, sul controllo dei fattori di instabilizzazione e sull'aderenza alla terapia farmacologica, ad un Centro di assistenza disponibile h24 con la presenza di una infermiera dedicata. Il paziente aveva inoltre la possibilità di chiamare in ogni momento l'infermiera in caso di bisogno, per essere eventualmente messo in contatto con il MMG o con lo specialista. Con questo metodo sono stati seguiti 74 pazienti per circa 300 giorni (1254 telefonate di TLM e 213 chiamate di tele-assistenza) riconoscendo 33 episodi di aggravamento e 50 di ipotensione, ed intervenendo 119 volte per modificare la terapia. Lo studio non prevedeva una popolazione di controllo, ma rispetto all'anno precedente le ospedalizzazioni si erano ridotte da 1.8/paziente a 0.2/paziente ($p < 0.001$).

Sempre nel 2004 è stata pubblicata da Capomolla et al.²³ del Centro di Montescano la prima esperienza con il sistema di TLM che poi sarebbe stata impiegata nello studio europeo multicentrico HHH²⁴. Il sistema era basato sull'attività di due infermiere specializzate incaricate di educare il paziente prima della dimissione e seguire successivamente il sistema di TLM, mantenere il rapporto telefonico con i pazienti e relazionarsi con gli specialisti in caso di necessità. La trasmissione dei parametri vitali ed altre informazioni si basava su un sistema automatico interattivo vocale, che non richiedeva la presenza di un centro di assistenza e scaricava i dati direttamente su un foglio elettronico. In aggiunta il paziente poteva lasciare in ogni istante un messaggio vocale che, trasformato in forma digitale, rappresentava parte integrante del monitoraggio. La trasmissione avveniva ogni 1-2 giorni ed i parametri fuori soglia venivano evidenziati con un allarme per un pronto riconoscimento da parte dell'infermiera e del medico. Con questo sistema sono stati studiati 133 pazienti randomizzati a controllo abituale ($n=66$) o a monitoraggio ($n=67$). Dopo un periodo di osservazione di 10 mesi l'endpoint cumulativo (morte o ospedalizzazione per tutte le cause, trapianto cardiaco e accesso in reparto di emergenza) è risultato significativamente ridotto nel gruppo sottoposto a TLM (24 vs 76%, $p < 0.01$)²³.

Negli anni successivi entrambe le esperienze vengono testate in studi multicentrici più ampi. Il sistema di Gussago viene implementato in 5 Centri della Fondazione "S. Maugeri" in uno studio condotto in 460 pazienti randomizzati a terapia convenzionale ($n=230$) o ad un follow-up guidato dal sistema di TLM ($n=230$)²⁵. Nell'anno di follow-up l'endpoint primario di ospedalizzazione per cause cardiovascolari è risultato significativamente ridotto

Tabella 1. Analisi delle possibili spiegazioni dei risultati negativi dei più recenti trial multicentrici sull'applicazione del telemonitoraggio (TLM) remoto nei pazienti con scompenso cardiaco.

- Nel disegno dello studio il TLM è trattato come un farmaco mentre rappresenta solo un sistema per migliorare la comunicazione fra gli operatori sanitari.
- Nessuno dei trial riporta le modalità di intervento in relazione ai cambiamenti significativi dei parametri vitali e soprattutto le modalità di verifica che le raccomandazioni siano effettivamente seguite dal paziente.
- Il follow-up è sempre molto breve (6-12 mesi) per studi multicentrici che usano nuove tecnologie.
- La scelta dei parametri vitali da monitorare può non essere appropriata al singolo caso.
- Spesso il TLM deve essere attivato dal paziente ed è dimostrato che questo a lungo andare porta ad un sotto-utilizzo dei sistemi di TLM soprattutto se il paziente non riceve un adeguato feedback.
- Scarsa aderenza del paziente al programma di monitoraggio.
- Il TLM può non essere efficace se non è integrato in un programma di cure con algoritmi di controllo individualizzati per ogni singolo paziente.

nei pazienti randomizzati a TLM rispetto al gruppo controllo (24 vs 36%, $p < 0.01$) con una riduzione del rischio di ospedalizzazione aggiustato per i parametri clinici basali (hazard ratio [HR] 0.50, IC 95% 0.34-0.73; $p = 0.01$) (Figura 2B)²⁵.

Il sistema di Montescano è stato invece testato in uno studio europeo ambizioso (HHH) che ha coinvolto tre nazioni (Italia, Polonia ed Inghilterra) con una ingegnerizzazione molto complessa per la presenza di diversi sistemi telefonici nei vari paesi²⁴. Sono stati studiati 461 pazienti randomizzati 2:1 a TLM o gruppo controllo. Il sistema di monitoraggio era a sua volta diviso in semplice contatto telefonico o contatto

telefonico più trasmissione dei parametri vitali. In una parte dei pazienti veniva anche registrato e trasmesso telefonicamente un Holter cardiorespiratorio. La compliance dei pazienti al sistema del TLM è stata molto buona in tutti e tre i paesi europei, ma durante un follow-up medio di 12 mesi non sono state osservate globalmente differenze significative in termini di ospedalizzazioni per SC e mortalità cardiaca¹⁹. Come già riportato, l'analisi per paese ha mostrato tuttavia una significativa eterogeneità con un trend completamente diverso in Italia, dove vi era la maggiore esperienza sul TLM, con una significativa riduzione degli eventi ($p = 0.016$)¹⁹. Questo studio ha

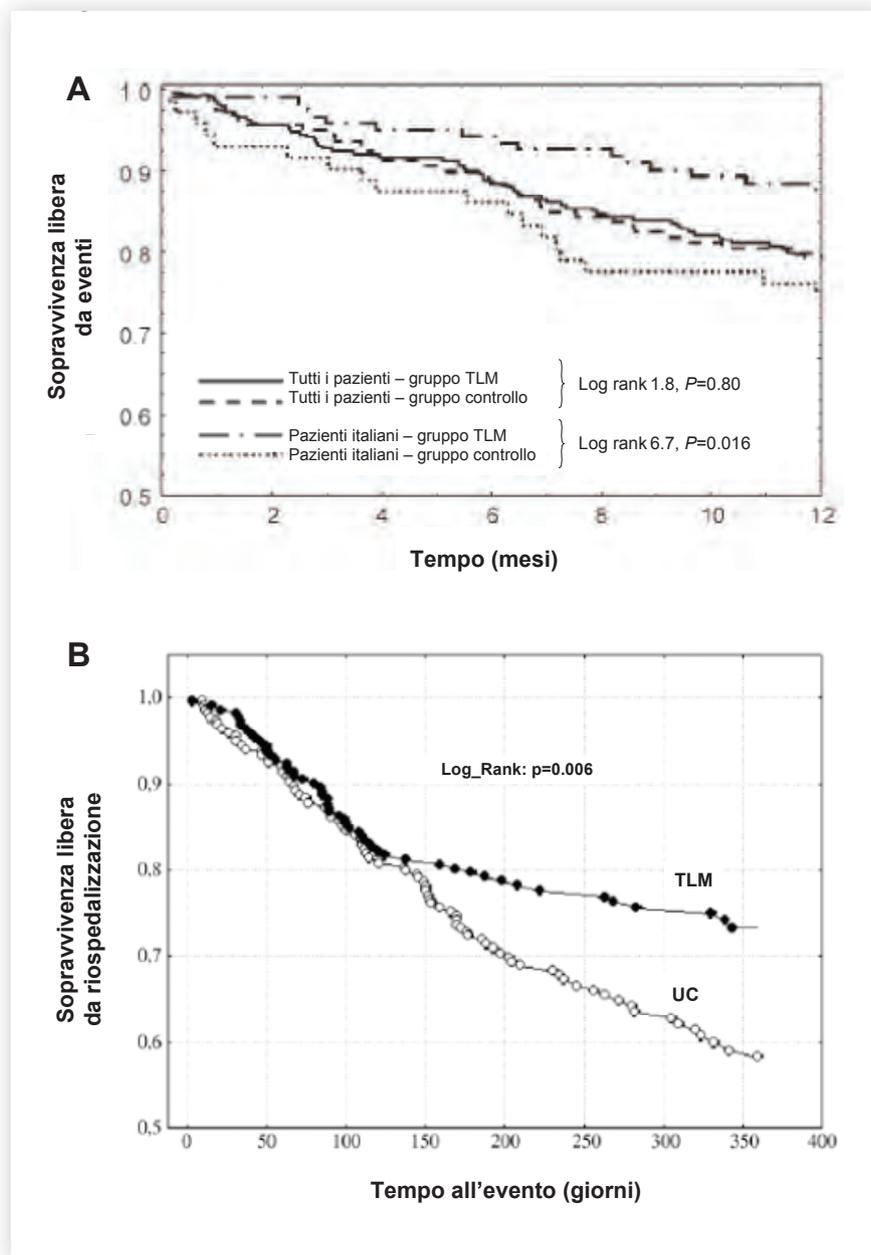


Figura 2. A: curve di Kaplan-Meier nello studio HHH per l'evento cumulativo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e mortalità cardiaca nel gruppo controllo e nel gruppo telemonitoraggio (TLM), considerando sia la tutta la popolazione che solo i pazienti arruolati in Italia. B: curve di Kaplan-Meier in relazione all'evento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel gruppo di controllo (usual care, UC) e nel gruppo randomizzato a telemonitoraggio (TLM).
 Adattata da Mortara et al.¹⁹ e Giordano et al.²⁵.

mostrato la difficoltà di portare a compimento un trial multicentrico in diversi paesi europei con diversi modelli di gestione e diversa competenza maturata sul campo e la considerazione finale degli autori è che sarebbe stato necessario per molti investigatori avere più tempo per familiarizzare con la metodica e acquisire maggiori competenze sulle modalità di cura a distanza di un paziente complesso come è quello con SC.

Negli stessi anni sono state condotte esperienze in altri centri italiani che verranno poi considerate nelle varie metanalisi su questo argomento. Antonicelli et al.²⁶ nel 2008 hanno pubblicato i risultati di uno studio multicentrico condotto in 57 pazienti anziani con SC randomizzati ad un follow-up di 12 mesi convenzionale (n=29) o con TLM (n=28). Il sistema di TLM prevedeva la trasmissione di parametri vitali a cadenza giornaliera ed un tracciato ECG ogni settimana. Nonostante la bassa numerosità della popolazione è stata osservata una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per SC nel gruppo seguito con TLM (n=12 vs 31, p<0.001). Nel 2014 vengono infine pubblicati i risultati del progetto ICAROS (Integrated care vs Conventional intervention in cArdiac failure patients: Randomized Open label Study)²⁷. Il sistema di TLM prevedeva la trasmissione con tecnica wireless dei parametri vitali e del tracciato ECG ad un server per la successiva lettura da parte del personale medico. Inoltre mensilmente venivano proposti con lo stesso software questionari e scale per misurare l'ansia e la depressione. Ottanta pazienti sono stati randomizzati a questo sistema di TLM (n=40) o a follow-up convenzionale (n=40). Dopo 1 anno, i pazienti randomizzati al sistema integrato di TLM mostravano una migliore aderenza alla terapia, una ridotta classe NYHA e un livello minore di ansia e depressione. Inoltre anche l'endpoint cumulativo di mortalità e/o ospedalizzazione per SC è risultato significativamente ridotto (n=17 vs 32, p<0.04) anche se a discapito di un maggiore numero di visite non programmate (n=41 vs 32, p<0.05).

Come ultimo dato va ricordata l'esperienza della Regione Lombardia che, dopo aver condotto numerosi progetti di ricerca quali CRITERIA, PIANO URBANO e TELEMACO, nel 2006 delibera la nascita della tariffazione per la "Telesorveglianza domiciliare per i pazienti con SC cronico" nell'ambito delle Nuove Reti Sanitarie. Questo processo ha permesso a 38 ospedali della Regione Lombardia di accreditarsi e di poter erogare il percorso, dopo avere istituito uno specifico rimborso per un'assistenza guidata da un TLM per 6 mesi successivamente ad un evento di SC acuto. Giordano et al.²¹ hanno pubblicato nel 2013 i primi dati disponibili di questo progetto. Al termine dell'osservazione nei 602 pazienti che hanno concluso il periodo semestrale di follow-up si è registrato un significativo miglioramento della classe NYHA, della funzione ventricolare sinistra, della distanza percorsa al test del cammino dei 6 min e del questionario sulla qualità di vita. I pazienti classificati responder sulla base di uno score clinico-strumentale (308/602, 51%) erano meno anziani e portatori di dispositivi e presentavano meno comorbidità. In questo gruppo di responder la frequenza di eventi è stata inferiore rispetto alla categoria dei non-responder (n=49 vs 71, 15.9 vs 24.1%, OR 1.52, IC 95% 1.02-2.26; p=0.03).

I risultati di questa esperienza della Regione Lombardia hanno comunque dimostrato che tariffare un percorso di TLM dopo un episodio di SC acuto è forse l'unica strada per fare accedere i pazienti a questo importante sistema di controllo domiciliare a distanza dello stato di malattia e dell'efficacia dell'intervento terapeutico. Il fatto che nel 50% dei casi non si

sia osservato un beneficio clinico, ci fa comprendere come sia necessario migliorare ancora molti aspetti del sistema, dall'identificazione dei responder all'implementazione dei processi formativi sul TLM sia per il personale sanitario (infermieri, MMG, cardiologo) che per il paziente.

3. POTENZIALITÀ DELLE TECNOLOGIE MOBILE HEALTH PER L'ASSISTENZA REMOTA AL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Una branca della TM in grande crescita è la "mobile health" (mHealth), che usa apparecchi mobili (telefono cellulare, smartphone, tablet, palmari, sensori indossabili) e diffuse tecnologie di comunicazione (SMS, e-mail) per il monitoraggio a distanza dello stato di salute^{28,29}.

Per la loro avanzata tecnologia, gli smartphone possono essere considerati dei veri e propri computer tascabili che oltre alla comunicazione consentono l'acquisizione di informazioni da varie fonti. Altri dispositivi possono essere indossati, adesi alla pelle, perfino ingeriti, allo scopo di quantificare attività o variazioni fisiologiche (tipo di esercizio, frequenza cardiaca, sonno, assunzione di farmaci).

L'aspetto interessante di questi dispositivi è che la conoscenza dei dati acquisiti permette al paziente di assumere un ruolo sempre più attivo nella gestione della sua patologia cronica³⁰ e ciò fa sì che queste innovazioni siano sempre più ben accette da parte dei pazienti³¹. Se inizialmente l'accesso ad Internet era possibile solo tramite computer e da ciò erano inevitabilmente escluse quelle categorie di persone che non ne avevano dimestichezza d'uso (anziani o categorie a più basso reddito/istruzione), attualmente i cellulari sono alla portata della grande maggioranza della popolazione³²⁻³⁴. Ciò ha generato la creazione di almeno 100 000 "app" correlate al mondo della salute. La "mobile technology" potrebbe quindi in un prossimo futuro diventare un'utile risorsa in grado di facilitare interventi curativi in ambito di assistenza sanitaria, che potrebbe anche garantire un ottimo rapporto costo/efficacia^{35,36}.

La prospettiva futura è quella di alimentare il "Personal Health Record", un record elettronico di informazioni di salute dell'individuo, conforme a standard di interoperabilità riconosciuti a livello almeno nazionale, che può essere alimentato da varie fonti, rimanendo però sotto il controllo dell'individuo, il quale può eventualmente condividerlo. Esistono però diversi elementi critici nella loro implementazione: da un sistema di autenticazione "forte" a garanzia della privacy degli individui, ai contenuti informativi, sia per la notevole mole di dati difficile da gestire che per la qualità stessa dei dati in assenza di certificazione delle informazioni o in presenza di potenziali conflitti di interesse, alle implicazioni legali, tuttora non del tutto chiare sulla responsabilità dei medici in caso di diagnosi errate basate su dati non accurati forniti dai pazienti⁸. Infatti, solo pochissime applicazioni sono state validate scientificamente e certificate come Medical Device e anche fra quelle meglio studiate, spesso manca il confronto con un gruppo di controllo randomizzato³⁷⁻⁴⁰. Dalla metanalisi di 13 studi su un totale di 3337 pazienti con SC, emergeva che, nel gruppo in TLM, l'esito era migliore nei pazienti con maggiore frequenza di contatti, in quelli con maggiore rapidità di intervento e in cui era prevista la gestione della terapia⁴¹. Tra questi studi, solo lo studio MOBITEL (MOBILE TELEmonitoring in Heart Failure Patients Study) aveva usato il telefono cellulare con funzione

di terminale, per la trasmissione e la ricezione dei dati al Centro di monitoraggio⁴². L'obiettivo dello studio era di valutare l'impatto del TLM sulla mortalità cardiovascolare e sulle riospedalizzazioni per SC dopo un episodio acuto attraverso l'invio di una e-mail di allerta in caso di valori fuori soglia. Lo studio ha randomizzato 120 pazienti (85 maschi, età media 66 anni) dimostrando da un lato che il TLM aveva ridotto la frequenza e la durata delle ospedalizzazioni ma dall'altro la necessità di rendere più agevole l'acquisizione quotidiana e la trasmissione dei dati, specialmente per i pazienti più anziani.

In un altro studio è stata valutata l'efficacia dell'uso di mHealth da sola, o associata all'intervento di un caregiver (parente o amico non convivente), in pazienti con SC (FEVS <40%, classe NYHA II-III)⁴³. Nel gruppo di controllo il paziente riceveva una chiamata automatica in lingua inglese ogni settimana per 12 mesi, che includeva domande sullo stato generale, sui sintomi di SC e sull'autogestione della patologia, alla quale rispondeva digitando le risposte. Su questa base, venivano formulati consigli personalizzati su come continuare l'autogestione e, in caso di significative variazioni cliniche, il sistema inviava automaticamente un fax di allerta al cardiologo. Il paziente randomizzato a mHealth con caregiver riceveva in più da questi subito dopo ogni chiamata una e-mail con suggerimenti personalizzati sulla base dello stato di salute e su come il caregiver stesso avrebbe potuto essergli di supporto nella continuazione della cura. L'intervento personalizzato del caregiver era associato ad un miglioramento della dispnea e dell'aderenza alla terapia farmacologica⁴³.

In sintesi, gli studi disponibili, anche quelli ben condotti, presentano diversi limiti, come quello di essere in genere monocentrici, di basarsi su informazioni fornite dai pazienti invece che oggettive (come nel caso di dispositivi indossabili), di escludere diversi potenziali partecipanti per problemi di lingua, o perché non provvisti o con scarsa confidenza con l'uso del telefono cellulare. Generalmente hanno riguardato pazienti selezionati in Centri specializzati e quasi mai hanno valutato l'aderenza a lungo termine, le variazioni comportamentali, i costi ed i benefici sugli outcome clinici. Inoltre, al momento la mHealth sembra essere stata testata su pazienti con SC relativamente giovani, mentre in futuro dovranno essere individuati gli strumenti più adatti per poterla estendere anche ai pazienti più anziani del mondo reale, prevedendo l'implementazione progressiva di programmi educativi all'uso delle nuove tecnologie che potranno essere di forte stimolo per il paziente per migliorare l'aderenza alle misure terapeutiche.

4. IL CONTROLLO REMOTO DEL PAZIENTE PORTATORE DI DISPOSITIVI

Il TLM remoto in pazienti portatori di dispositivi cardiaci è parte essenziale del monitoraggio del dispositivo e della gestione clinica del paziente, sotto la responsabilità del Centro impiantatore, ma è reso sempre più difficile dalla crescente numerosità e complessità tecnica dei dispositivi impiantati, nonché dalla crescente complessità clinica dei pazienti.

Da alcuni anni infatti, tutte le maggiori ditte costruttrici di dispositivi impiantabili hanno introdotto sistemi di TLM remoto⁴⁴, basati su una "unità paziente" capace di interrogare il dispositivo e di scaricare i parametri programmati e i dati diagnostici. L'informazione è trasmessa a un database centralizzato dove i dati vengono decrittati e inseriti su un portale web protetto a cui possono accedere solo i componenti dello

staff clinico che ha in cura il paziente. Inizialmente, i sistemi erano basati su una interrogazione manuale del dispositivo da parte del paziente con successiva trasmissione dei dati al server centrale attraverso le connessioni telefoniche analogiche. Attualmente i sistemi disponibili sono basati su trasmissioni automatiche completamente indipendenti dal medico e dal paziente. Una chiara distinzione deve essere fatta fra "controllo remoto" e "monitoraggio remoto". Nel primo caso, l'interrogazione del dispositivo viene fatta periodicamente al domicilio del paziente, manualmente dal paziente stesso o automaticamente dal sistema di monitoraggio a intervalli predefiniti. Nel secondo caso, si ha invece un monitoraggio continuo del dispositivo, integrato da trasmissioni di dati non programmati, in caso di allarme.

I diversi sistemi disponibili presentano molte caratteristiche comuni. Tuttavia esistono fra essi differenze sostanziali in termini di connettività, coinvolgimento del paziente, programmabilità delle trasmissioni, tipologia e programmabilità degli allarmi, di cui è importante avere consapevolezza.

L'introduzione del monitoraggio remoto nella pratica clinica ha richiesto l'implementazione di nuovi modelli organizzativi, che coordinano l'attività delle diverse figure professionali che intervengono nel processo diagnostico e terapeutico, quali elettrofisiologi, infermieri, tecnici, bioingegneri, aziende fornitrici del servizio, cardiologi clinici, specialisti dello SC. Tali modelli devono garantire una precisa definizione dei ruoli e responsabilità, la tracciabilità delle azioni, un contenuto consumo di risorse, il gradimento e l'accettazione del paziente, l'integrazione con i tradizionali percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali ospedalieri ed extraospedalieri. Testato in studi pilota⁴⁵ e in un ampio registro che ha arruolato 1650 pazienti^{46,47}, un nuovo modello basato sul concetto del "Primary Nursing" è stato recepito dalle linee guida nazionali e internazionali^{48,49}. Il modello è essenzialmente basato su uno stretto rapporto di collaborazione fra i ruoli di un infermiere esperto, a cui ogni paziente è assegnato, e di un medico responsabile, con una lista condivisa di compiti e responsabilità. I contenuti del protocollo operativo includono una rigida definizione dei flussi di lavoro, una reazione precoce agli eventi, la tracciabilità degli interventi, la continuità delle cure, il mantenimento dei rapporti umani e interpersonali con il paziente. In particolare i compiti dell'infermiere prevedono i contatti con il paziente, l'intervento educativo, il monitoraggio dell'aderenza alla terapia e l'andamento della malattia nel suo complesso, l'inserimento dei dati nel sito web, lo screening sistematico dei dati con identificazione delle criticità, la revisione delle trasmissioni e degli allarmi, la discussione clinica con il medico dei casi critici. La revisione delle trasmissioni e degli allarmi da parte dell'infermiere è guidata da protocolli scritti e concordati. I compiti del medico comprendono l'acquisizione del consenso informato al paziente, l'analisi delle trasmissioni critiche sottoposte dall'infermiere, la valutazione clinica del paziente e le conseguenti decisioni terapeutiche ed infine il mantenimento dei contatti con il MMG e gli altri specialisti.

4.1 Gestione dello scompenso cardiaco

Oltre a fornire le terapie necessarie per le tachiaritmie ventricolari e la stimolazione per la resincronizzazione cardiaca, i moderni dispositivi forniscono una serie di informazioni diagnostiche che possono essere utili nel monitoraggio della progressione di malattia e nel riconoscimento precoce del peggioramento dello SC, prima che si manifesti il quadro

conclamato che porta il paziente al Pronto Soccorso e all'ospedalizzazione. Le diagnostiche disponibili includono la misurazione della frequenza cardiaca media, diurna e notturna, la variabilità della frequenza cardiaca, l'attività quotidiana del paziente, la percentuale di stimolazione ventricolare destra (dispositivi mono- e bicamerali) e di resincronizzazione cardiaca effettiva (dispositivi biventricolari), l'impedenza toracica, le rilevazioni pressorie da sensori emodinamici. L'elettrogramma endocavitario periodico permette inoltre di verificare l'effettiva cattura della stimolazione del ventricolo sinistro.

La variabilità della frequenza cardiaca, preferibilmente valutata come SDNN (deviazione standard degli intervalli R-R normali nelle 24h) e SDANN (deviazione standard delle medie degli intervalli R-R normali di 5 min nelle 24h) si è dimostrata predittiva in numerosi studi della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per SC⁵⁰⁻⁵².

Un altro aspetto importante del monitoraggio del paziente con SC è il controllo delle aritmie, ed in particolare della fibrillazione atriale. È stato dimostrato che attraverso il controllo remoto il riconoscimento della fibrillazione atriale avviene con circa 5 mesi in anticipo rispetto ai controlli tradizionali e grazie a questo vi è una riduzione del rischio di ictus a 2 anni del 18%. Nei pazienti con defibrillatore con monitoraggio automatico⁵³, il riconoscimento della fibrillazione atriale avveniva con 34.5 giorni di anticipo; in un'altra popolazione di pazienti portatori di solo pacemaker con monitoraggio quotidiano⁵⁴ l'incidenza di ospedalizzazioni per aritmie atriali e ictus è risultata 7.3% nel gruppo controllo e 2.4% nel gruppo con monitoraggio remoto con una incidenza di ictus rispettivamente del 3.3% e dello 0.8% dovuto al precoce inizio della terapia anticoagulante conseguente al riconoscimento anticipato dell'aritmia nel gruppo con dispositivo impiantabile rispetto al gruppo controllo. Il monitoraggio remoto dei dispositivi ha anche dimostrato la riduzione degli shock inappropriati^{55,56}, con possibili ripercussioni positive nel paziente con SC. Le recenti linee guida hanno infatti inserito come raccomandazione di classe IA l'utilizzo del monitoraggio remoto dei dispositivi, sia per la riduzione degli shock inappropriati, sia per la diagnosi precoce della fibrillazione atriale⁴⁹.

Dal punto di vista dello SC, una brusca riduzione dell'impedenza toracica è correlata a un quadro di congestione polmonare e può indurre una trasmissione di allarme nel caso raggiunga un prefissato valore di soglia. Il monitoraggio continuo delle informazioni diagnostiche memorizzate dal dispositivo può consentire un riconoscimento precoce della progressione dello SC nella fase in cui il paziente è ancora asintomatico, ma in cui le pressioni di riempimento stanno già aumentando e il sistema simpatico è attivato. L'obiettivo è quello di modificare la strategia della reazione clinica da una di tipo "reattivo", in cui la terapia viene erogata in risposta al peggioramento dei sintomi quando il paziente si trova già in Pronto Soccorso per un quadro conclamato di SC, ad una di tipo "pro-attivo", nella quale le modifiche terapeutiche, successive alle modifiche di parametri telemonitorati, vengono decise quando il paziente è ancora asintomatico, tipicamente 2-3 settimane in anticipo rispetto all'evento acuto.

I risultati attesi di questa strategia sono la prevenzione delle ospedalizzazioni per SC e della progressione di malattia, oltre naturalmente ad un miglioramento della qualità di vita del paziente. Gli algoritmi basati sulla sola impedenza toracica hanno dimostrato una buona sensibilità nella diagnosi precoce di SC, in media con 2 settimane di anticipo, ma una mode-

sta specificità^{57,58}. Infatti, sebbene molti studi non randomizzati⁵⁹⁻⁶¹ abbiano evidenziato dei benefici dall'utilizzo di questo sensore, esso può essere facilmente influenzato da altri fattori non legati alla congestione polmonare (infezioni, anemia, versamenti pleurici, ecc.) che possono determinare degli allarmi falsi-positivi e addirittura, come recentemente segnalato, un incremento delle ospedalizzazioni⁶⁰. Per tale motivo il grado di raccomandazione delle linee guida⁴⁹ è attualmente relativamente basso (Ib).

Infine, recentemente sono state introdotte tecnologie avanzate basate sulla misurazione diretta di pressioni intracardiache e vascolari. Tra queste un monitor emodinamico wireless impiantabile per la misurazione della pressione arteriosa polmonare, recentemente approvato dalla Food and Drug Administration, permette la monitoraggio continua e la possibilità per il medico di rivedere i dati da remoto. Nello studio CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients)⁶² su 550 pazienti, il gruppo randomizzato al trattamento guidato da CardioMEMS ha avuto una significativa riduzione del 37% delle ospedalizzazioni per SC rispetto al gruppo controllo.

Un miglioramento della possibilità di predire il rischio di eventi può ancora meglio derivare da una valutazione multiparametrica. Lo studio PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure)²⁰, su circa 700 pazienti con defibrillatore impiantabile, ha dimostrato che uno score dinamico multiparametrico che includeva l'impedenziometria associata a misure di frequenza cardiaca, variabilità della frequenza cardiaca, numero di shock, ecc., è in grado di identificare soggetti con un rischio di circa 5.5 volte maggiore di ospedalizzazione per SC acuto. Questo studio ha avuto il merito di dimostrare non solo l'efficacia dell'approccio poliparametrico, rispetto alla misurazione di singoli parametri, ma anche che uno dei punti di forza di un sistema di TLM è la misurazione automatica dei parametri, indipendente dalla volontà del paziente.

Infine sono stati dimostrati altri vantaggi dal monitoraggio remoto multiparametrico. Lo studio EVOLVO (Evolution of Management Strategies of Heart Failure Patients With Implantable Defibrillators)⁶³ ha dimostrato che è possibile ridurre le visite non programmate e gli accessi in Pronto Soccorso per ragioni cliniche o legate al dispositivo. Inoltre, vi è crescente evidenza che il monitoraggio remoto può aumentare la sopravvivenza dei pazienti. L'analisi di grandi database coinvolgenti oltre 200 000 pazienti (ALTITUDE⁶⁴ e MERLIN⁶⁵) ha dimostrato che il monitoraggio remoto era associato a una riduzione del rischio di morte del 50% rispetto al gruppo controllo. Un dato estremamente significativo è venuto dallo studio randomizzato IN-TIME (Influence of Home Monitoring on the Clinical Status of Heart Failure Patients With an Impaired Left Ventricular Function)⁶⁶ su 664 pazienti con SC lieve-moderato ed impianto di defibrillatore bicamerale o biventricolare. I pazienti arruolati sono stati randomizzati a due gruppi paralleli: il braccio remoto beneficiava di un sistema di TLM multiparametrico con trasmissione dei dati, oltre che dell'assistenza standard; il braccio standard rientrava nel classico controllo dei dati del dispositivo attraverso visite periodiche programmate nella struttura ospedaliera di riferimento. Gli autori hanno riportato un peggioramento dello score composito (morte da ogni causa, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, classe NYHA e autovalutazione globale

del paziente) in 63 pazienti su 333 (18.9%) del braccio remoto e in 90 su 331 (27.2%) del braccio standard ($p=0.013$) (OR 0.63, IC 95% 0.43-0.90). A questo vantaggio clinico determinato dal TLM si associava una mortalità significativamente più bassa ad 1 anno (3.0 vs 8.2%; HR 0.36, IC 95% 0.17-0.74; $p=0.004$). Ulteriori studi sono in corso per identificare uno score multiparametrico che combini alti valori di sensibilità e specificità nel predire gli episodi di riacutizzazione dello SC⁶⁷.

Lo sviluppo tecnologico è in continua e rapida evoluzione (sensori di ventilazione al minuto^{68,69}, sensore accelerometrico endocardico, correlato alla contrattilità miocardica [dP/dt], per l'ottimizzazione della stimolazione biventricolare⁷⁰, rilevatori di alterazioni del tratto ST, trasmissione automatica al dispositivo di peso e pressione arteriosa attraverso strumenti dedicati). A parte la fase di validazione tecnica, per tutti questi strumenti è necessario aspettare una validazione clinica del dato e dei loro vantaggi all'interno del panel di parametri già disponibile per prevenire gli episodi di SC.

5. L'EMPOWERMENT DEL PAZIENTE

Negli ultimi anni le istituzioni hanno promosso l'utilizzo della TM a supporto della crescita di empowerment dei pazienti⁷¹. L'obiettivo finale dei programmi di TLM infatti non è limitato al miglioramento della prognosi, alla riduzione delle riospedalizzazioni e all'intervento educativo, ma si amplia con la graduale formazione dei pazienti ad una gestione sempre più attiva ed autonoma del loro problema di salute.

Procedere con interventi di empowerment significa, dunque, non "curare" qualcosa che è visto come malattia, ma piuttosto attivare risorse e competenze, accrescere nei soggetti la capacità di utilizzare le loro qualità positive e quanto il contesto offre per agire sui comportamenti e per modificarli. All'interno dei percorsi assistenziali legati alla cronicità e alla complessità delle cure, il TLM diventa uno strumento di raccolta e veicolazione delle informazioni, sinergico con operatori sanitari ed i caregiver, per fornire un sistematico supporto al paziente per migliorare le sue conoscenze della malattia, accrescere le sue capacità di autogestione ed in generale responsabilizzarlo nei confronti del suo problema di salute⁷²⁻⁷⁴.

Da un lato il paziente sviluppa generiche competenze sull'utilizzo dei dispositivi e la raccolta dei parametri, dall'altro acquisisce conoscenze specifiche sul monitoraggio e sul riconoscimento tempestivo di segni e sintomi di congestione, sull'aderenza al regime terapeutico, sull'autogestione della terapia secondo algoritmi condivisi con gli operatori sanitari o assistito da funzioni di supporto alle decisioni generalmente disponibili nelle piattaforme. Fondamentale da questo punto di vista il progressivo coinvolgimento nel processo di implementazione del TLM della medicina generale. Grazie a questi strumenti, i medici possono disporre di dati più completi ed in tempo reale ed essere facilitati nel prendere rapidamente le necessarie decisioni diagnostiche e terapeutiche.

L'ICT risponde quindi alle nuove esigenze di comunicazione circolare e contribuisce a ridefinire la struttura relazionale del processo di cura nell'ambito della cronicità e dei percorsi ospedale-territorio. La possibilità, per l'assistito, di svolgere un ruolo paritario e responsabile per la propria salute è in grado di determinare processi cognitivo-comportamentali che attivano auto-motivazione, auto-efficacia e autostima con la possibilità di migliorare l'aderenza terapeutica e aprire possibili scenari di riduzione di bisogni e costi legati all'assistenza socio-sanitaria⁷⁵.

L'utilizzo di dispositivi domiciliari per la monitorizzazione di parametri clinici e ambientali, così come l'interazione web-based attraverso interventi educazionali interattivi, la somministrazione di questionari di valutazione dell'intervento o la disponibilità di gruppi di supporto online determinano un rapporto dinamico e flessibile con le nuove tecnologie di comunicazione attraverso la crescita di reti tecno-sociali⁷⁶. L'obiettivo è quello di superare la frammentazione della vecchia struttura sanitaria sostenendo e focalizzando l'attenzione sul cittadino-utente, l'organizzazione sanitaria e la rete assistenziale.

6. ASPETTI TECNICI E NORMATIVI

6.1 Governo della domanda

Per rispondere all'evoluzione demografica in atto in un periodo di crisi economica caratterizzata dalla riduzione delle risorse pubbliche per il welfare, molti stati stanno riprogettando i propri sistemi sanitari, anche attraverso investimenti in sanità digitale, mobilitando risorse pubbliche e private addizionali, per rafforzare efficienza, qualità e accesso alle cure.

Secondo i dati dell'ultimo Rapporto dell'Osservatorio ICT in Sanità del Politecnico di Milano⁷⁷, la spesa complessiva per la digitalizzazione della Sanità italiana nel 2013 si è ridotta del 5%, dopo il calo già registrato nel 2012, raggiungendo quota 1.17 miliardi di euro, appena l'1.1% della spesa sanitaria pubblica. Una contrazione che riguarda in particolare ASL e Aziende Ospedaliere, dove la spesa ICT è crollata dell'11%. Un sistema sanitario che non investe adeguatamente nella sua digitalizzazione perde la capacità di rispondere con appropriatezza alle caratteristiche emergenti della nuova domanda di salute (invecchiamento della popolazione, crescita delle patologie cronico-degenerative, emergere di nuove fragilità e di nuovi bisogni sociali e socio-sanitari) con inevitabile crescita delle disuguaglianze sanitarie a danno soprattutto dei soggetti più fragili dal punto di vista socio-economico.

L'investimento in strumenti di TM è fondamentale per il ridisegno strutturale e organizzativo della rete di assistenza sanitaria sul territorio. Con riguardo al nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) porre l'attenzione sugli investimenti in ICT significa affrontare due questioni: la qualità degli investimenti effettuati nell'ultimo decennio e l'urgenza di un ripensamento del sistema-salute. Finora nel nostro Paese l'innovazione digitale in Sanità è stata realizzata per la maggior parte in modo sporadico, frammentario e parziale, senza un disegno strategico complessivo, in grado di contemperare l'azione dello stato centrale con quella delle Regioni. Oltre all'aspetto finanziario in senso stretto, pur determinante, il nocciolo della questione riguarda la definizione di una governance di sistema, per fare in modo che si realizzi non tanto la digitalizzazione dell'esistente, quanto piuttosto la riorganizzazione dei processi, verso la continuità assistenziale ospedale-territorio, lo sviluppo di forme domiciliari di assistenza, la riprogettazione del sistema di cure primarie, il potenziamento della prevenzione e la definizione di adeguati percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali, modellati sulla specificità dei singoli territori.

6.2 Quadro normativo

L'avvento delle nuove tecnologie ICT ha aperto le porte ad un nuovo modo di lavoro in Sanità attraverso la TM, intesa non come una nuova branca della medicina bensì come la possibilità, da parte di tutti gli attori del processo di diagnosi e cura,

di gestire da remoto e in modo condiviso dati/informazioni/immagini di tipo sanitario⁷⁸.

Lo sviluppo della Sanità Digitale in Italia, come si è configurato negli ultimi anni, risponde ad un insieme disorganico di attori, comitati e tavoli: Ministero della Salute, Regioni, Agenzia per l'Italia Digitale (AgID), Ministero Economia e Finanze, Tavolo tecnico AgID-MinSalute per il Fascicolo Sanitario Elettronico, Cabina di Regia del Nuovo Sistema Informativo Sanitario, Comitato di Coordinamento del Patto della Salute Digitale e così via.

Nonostante le aspettative generate, le numerose iniziative e i progetti, che hanno visto la luce negli ultimi anni in varie regioni italiane, non hanno avuto finora la forza di spingere tutto il SSN verso un nuovo modello di sanità continuativo, sostenibile e basato sulla tecnologia, in grado cioè di collegare più efficacemente persone e informazioni. Lo sviluppo della TM è stato frenato dalle resistenze alle innovazioni (tecnologiche, organizzative e normative), dalle carenze infrastrutturali e professionali e dall'assenza di una valutazione economica relativa ai costi e ai benefici. A tutto ciò va aggiunta la mancanza di schemi di finanziamento ad hoc per la TM, all'interno del tariffario nazionale e dei livelli essenziali di assistenza, anche a causa dell'idea che l'evoluzione della tecnologia in Sanità non sia in grado di aumentare il livello della produttività del lavoro e che quindi gli investimenti in TM non siano capaci di generare un rapporto costo/efficacia favorevole e sostenibile.

Il gap che tuttavia rimane ancora da colmare è l'assenza di legislazione in merito e quindi il pericolo di un'applicazione "anarchica" della telecardiologia; per questo motivo nel 2009⁷⁹ e successivamente recentemente⁸⁰ è stato pubblicato un documento di raccomandazioni all'utilizzo della telecardiologia ed un position paper a nome della Società Italiana di Cardiologia. Questo documento, a detta degli autori, non intende in alcun modo fregiarsi del titolo di "linea guida", che dovrà semmai essere il futuro risultato di uno sforzo congiunto delle differenti Società Scientifiche interessate a questo settore. Esso comincia semplicemente a tracciare degli standard operativi suggeriti dall'esperienza di colleghi che da molti anni operano nel settore.

Un passo avanti per lo sviluppo della TM in Italia è stato finalmente compiuto con l'intesa Stato-Regioni del 20 febbraio 2014 sulle "Linee di indirizzo nazionali per la TM"⁸¹, che riconosce la diffusione sul territorio nazionale dei servizi di TM come significativo fattore abilitante per il ripensamento del SSN in Italia nei prossimi anni e delinea un quadro strategico nel quale collocare gli ambiti prioritari di applicazione della TM, analizzare modelli, processi e modalità di integrazione dei servizi nella pratica clinica, definire tassonomie e classificazioni comuni.

La consapevolezza della necessità di un cambio di passo è presente sia nella "Strategia italiana per la banda ultralarga"⁸² sia, e soprattutto, nella "Strategia per la crescita digitale 2014-2020"⁸³, entrambe varate dal Governo in prima versione nel novembre 2015, con l'obiettivo di trasformare gli investimenti ICT in motore di sviluppo. Le linee di indirizzo ministeriali identificano i criteri di accreditamento da parte delle strutture sanitarie per l'erogazione di prestazioni in TM e soprattutto per il loro rimborso da parte del SSN fornendo le indicazioni che dovranno essere testate nella loro implementazione pratica circa la valorizzazione dei servizi in TM che forniscano un valore aggiunto rispetto ai servizi tradizionali.

6.3 Rimborsabilità

La TM deve proporsi al SSN in modo innovativo anche rispetto al modello di rimborsabilità, al fine di consentire alle amministrazioni una corretta e dinamica pianificazione ed allocazione dei costi nonché una diretta correlazione degli stessi ad evidenze dei benefici apportati al sistema. La definizione tariffaria per le prestazioni in TM si ritiene quindi essenziale: la TM è una modalità di cura che migliora efficacia, efficienza ed appropriatezza del sistema e non includerla nelle prestazioni del SSN riduce l'efficienza ed aumenta gli sprechi. Come proposta per il breve termine, si suggerisce di definire una rimborsabilità delle prestazioni per analogia, univoca su tutto il territorio nazionale. In prospettiva, bisognerà definire nuovi modelli di rimborso legati alle patologie croniche.

I Piani Sanitari Nazionali già a partire dal 1994 hanno incentivato le Regioni a sperimentare nuovi modelli di cure alternative al ricovero ospedaliero. Il Piano Socio-Sanitario della Regione Lombardia 2002-2004 cita "è opportuno dare il via a progetti sperimentali di gestione domiciliare del paziente attuando una graduale conversione di posti letto di degenza ordinaria in posti domiciliari equivalenti"⁸⁴. Nel 2007-2009 il Piano Socio-Sanitario Regionale prende atto di "percorsi domiciliari sperimentali che cominciano ad acquisire dimensione significativa e che sono oggetto di tariffazione su tutto il territorio, ... servizi resi possibili solo dall'ausilio delle nuove tecnologie". Nuove Reti Sanitarie (NRS) è l'iniziativa ideata dalla Regione Lombardia per creare una cornice condivisa di riferimento per alcuni servizi sanitari sperimentali che garantiscono la cura domiciliare a pazienti affetti da malattie croniche o post-acute⁸⁵. Tutte le strutture autorizzate sul territorio regionale attuano un comune modello gestionale di cura innovativo, caratterizzato da protocollo comune, rendicontazione attraverso il Debito Informativo Telematico regionale, supporto dell'ICT e della TM ove necessario, tariffazione sperimentale e valutazione clinico-organizzativo-economica e di customer satisfaction. I servizi sperimentali di NRS sono stati avviati sul territorio regionale nel 2006⁸⁶ con due modelli rivolti a pazienti cardiologici, su indicazione del Piano Cardio-Cerebrovascolare del 2005⁸⁷. Si tratta di percorsi che vedono l'introduzione di una gestione clinica integrata del malato, supportata da applicazioni di TM, per la prevenzione delle instabilizzazioni o per la riabilitazione e la gestione al domicilio del paziente. Tra questi vi è la tele sorveglianza sanitaria domiciliare per pazienti con SC medio-grave e quella al malato post-cardiochirurgia; a questi percorsi ne sono seguiti altri come quello per le cure palliative del paziente oncologico⁸⁸ e per la sorveglianza domiciliare del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva grave e molto grave e il teleconsulto specialistico al MMG⁸⁹.

Attualmente quindi la rimborsabilità è esclusivo appannaggio di poche realtà; appare quindi necessario definire un nomenclatore dei servizi di TM e nuovi percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali socio-sanitari per la gestione della cronicità sul territorio e della disabilità in cui siano inseriti i servizi di TM.

6.4 Health Technology Assessment e sistemi di telemedicina

A tutt'oggi esistono numerose apparecchiature portatili per la registrazione e la trasmissione di dati e segnali biomedici. Un'attività di valutazione tecnologica (Health Technology As-

essment, HTA) delle diverse applicazioni della TM appare di fondamentale importanza. Questa attività porterebbe infatti all'identificazione delle applicazioni disponibili sul mercato (mappandone le principali funzionalità), e alla loro analisi in termini di costo, sicurezza, efficacia, e qualità dei segnali acquisiti e trasmessi. Mediante l'HTA di queste soluzioni è possibile definire esplicite prove di efficacia in termini di miglioramento della salute, confrontandone le performance rispetto a tecnologie alternative e consolidate, e prospettandone l'effettiva ricaduta sul SSN. Gli investimenti richiesti sul piano economico, organizzativo e normativo per l'introduzione di queste tecnologie nel SSN possono essere condotti sulla base dei risultati della HTA, che permette la determinazione di indici oggettivi di valutazione della sicurezza ed efficacia di sistemi di TM nei diversi ambiti clinici (cardiovascolare, neurologico, riabilitativo, ecc.). È da rilevare infine che non tutti i dispositivi attualmente disponibili sul mercato sono forniti di marchio CE, che risulta indispensabile per l'utilizzo degli stessi in ambito clinico.

6.5 Privacy

Fino a pochi decenni fa il trattamento dei dati sanitari era effettuato per lo più nell'ambito del rapporto fiduciario tra il paziente e il medico curante con modalità cartacee se non addirittura mnemoniche, l'introduzione delle tecnologie ICT ha profondamente mutato questo quadro determinando la necessità di una normativa a protezione dell'assistito rispetto al trattamento dei propri dati sanitari⁹⁰. La creazione di software capaci di elaborare dati clinici, di archivi elettronici in grado di raccogliere una grande quantità di tali dati e di reti capaci di consentirne la trasmissione in tempo reale, comporta enormi vantaggi sotto il profilo medico e scientifico, essendo ora possibile reperire, elaborare e confrontare informazioni a contenuto sanitario nel giro di pochi secondi. Tale sviluppo, tuttavia, avendo aumentato il numero dei soggetti che detengono dati attinenti alla salute, la velocità di trasmissione di tali dati e la quantità delle informazioni elettronicamente archiviate (spesso non in territorio nazionale), ha determinato un aumento esponenziale della pericolosità dei trattamenti dal punto di vista della riservatezza e un'accresciuta possibilità di ledere la dignità e le libertà fondamentali della persona. In altri termini, la validità dell'utilizzo delle nuove tecnologie nella scienza medica non deve in nessun modo indurre a trascurare la centralità del paziente e il primario obiettivo di cura proprio della medicina. La tecnologia ICT ha, infatti, trasformato l'informazione medica, sia quella relativa alla fase diagnostica che quella attinente all'atto curativo, in dato sanitario, fin dall'origine documentato e raccolto, successivamente elaborato al fine della sua interpretazione ed infine archiviato e reso accessibile in forma di *bit*.

Il trattamento di questa particolare tipologia di dati richiede adeguate garanzie per l'interessato, così come lo stesso trattamento risulta indispensabile per la tutela della salute e dell'integrità fisica dell'interessato, nonché dei terzi e della collettività. Ne è conseguita un'accentuata sensibilità del legislatore europeo e, a seguire, di quello nazionale, nei confronti della tutela di tali dati⁹⁰. La tutela del paziente e delle informazioni che lo riguardano è correttamente l'obiettivo di una rilevante parte del nostro ordinamento giuridico, nonché di importanti provvedimenti della nostra Autorità Garante del trattamento dei dati personali. L'attività del Garante in questi anni ha innegabilmente contribuito a dare corpo e concretezza ai principi di necessità, proporzionalità, indispensabilità ed adeguatezza del trattamento del dato nella Sanità elettronica.

Tale attività è sostenuta e completata da una forte consapevolezza di carattere etico e deontologico, cui peraltro le norme stesse e il Codice della Privacy in più occasioni si richiamano.

Il consenso del paziente al trattamento dei suoi dati sanitari non evidenzia alcuna differenza rispetto a quanto richiesto per qualsiasi procedura di tipo clinico. Il trattamento dei dati sanitari, rientranti nel più ampio genus dei dati sensibili, è disciplinato specificamente dalla legge 675 del 1996⁹¹, allo scopo di bilanciare la necessità di tutelare la vita e l'incolumità personale con il diritto alla riservatezza, ribadita successivamente dal Codice della Privacy italiano, che afferma la centralità del consenso in attuazione di quanto previsto dalla Direttiva Europea 95/46/CE^{92,93}, conformandosi al principio generale della massima tutela del dato afferente alla salute espressa dalla Convenzione del Consiglio d'Europa n. 108 del 1981⁹⁴. Peraltro, l'Unione Europea sta per adottare un nuovo complesso di norme a tutela della privacy, un regolamento con caratteristiche completamente diverse rispetto alla direttiva attualmente in vigore, che potrà essere direttamente applicato all'interno di ciascuno stato membro senza necessità di alcun atto di recepimento o di attuazione.

6.6 Archiviazione delle informazioni

La TM genera un'elevata mole di dati/informazioni, spesso in automatico, che devono afferire alle strutture sanitarie deputate alla diagnostica/monitoraggio dei pazienti; tale controllo deve essere costante e "sicuro". Ma le formalità burocratiche da adattare ai fini del riconoscimento di servizi forniti a distanza non rappresenta l'unico ostacolo normativo alla crescita della TM⁹⁵. Infatti i sistemi di TM non solo comportano la possibilità per il paziente di effettuare delle comunicazioni con il proprio sanitario, ma anche di trasmettere dati relativi alle rilevazioni che il paziente effettua a distanza tramite strumenti di autoanalisi al fine di consentire al medico di prescrivere il trattamento da eseguire. Ciò comporta quindi la raccolta a distanza di dati sensibili relativi ai pazienti che sono poi conservati in una banca dati a cui il medico può accedere in remoto.

Tale raccolta e trattamento di dati personali quindi pone problematiche legali rilevanti con riferimento, tra gli altri, ai soggetti che operano come titolari del trattamento dei dati raccolti (gli ospedali o le Aziende Sanitarie), alle misure di sicurezza da adottare per proteggere dall'accesso ai dati raccolti nella banca dati, alle finalità per i quali i dati raccolti possono essere utilizzati che dovranno essere accettate espressamente dal paziente per iscritto.

Le limitazioni sopra indicate possono essere evitate in caso di trattamento di dati anonimi, ma i requisiti da soddisfare ai fini della qualificazione dei dati come "anonimi" sono molto stringenti.

La rilevanza di quanto indicato in precedenza è stata confermata dai Garanti europei che di recente hanno deciso di avviare un'indagine circa le applicazioni mediche scaricabili su smartphone e tablet per verificare la loro conformità alla normativa applicabile in materia di trattamento dei dati personali. Infine, la TM crea rilevanti problemi anche in materia di responsabilità da prodotto che ai sensi della normativa dettata dal Codice del Consumo è "oggettiva". Ciò vuole dire che in caso di danno, il consumatore non dovrà provare la colpa del produttore, ma unicamente la presenza del difetto al fine di poter richiedere il risarcimento dei danni subiti. Con riferimento alla TM se il dispositivo tramite il quale i dati raccolti dal paziente e poi comunicati al medico è difettoso

e quale conseguenza di ciò il medico fornisce una diagnosi errata, il produttore del dispositivo potrebbe essere tenuto al risarcimento dei danni subiti dal paziente con l'ulteriore punto interrogativo derivante dal fatto che la comunicazione dei dati errati potrebbe nella particolare circostanza dipendere da difetti del sistema di comunicazione utilizzato.

7. PROSPETTIVE FUTURE

Tutte le indagini epidemiologiche condotte di recente, sia nazionali che internazionali, ci dicono due cose, e cioè che i pazienti affetti da SC sono in aumento (e le cause sono note, spaziando dall'incremento della popolazione anziana al miglioramento delle cure nella fase acuta) e che vi è un deciso aumento dei costi determinato dalle ospedalizzazioni. Vi è certamente ancora uno scarso utilizzo delle recenti, innovative modalità di disease management telematico che potrebbero aiutare la gestione coordinata del paziente. In questo contesto la TM, inserita nei "Chronic Care Model ICT assisted", potrebbe realizzare un punto di svolta nella gestione dello SC cronico⁹⁶. Buona parte del mondo sanitario oppone ancora resistenza all'utilizzo dell'ICT in tutte le sue declinazioni possibili mentre vi dovrebbe essere apertura e consapevolezza del fatto che le attuali tecnologie, soprattutto quelle wireless, contribuiscono a migliorare qualità ed efficienza del lavoro andando incontro, nel contempo, alle necessità quotidiane del paziente.

In futuro i punti cardine su cui intervenire per sviluppare e mettere a regime i nuovi modelli di telesorveglianza potrebbero essere rappresentati da:

1. inserimento del paziente in un modello di management per le patologie croniche "ICT-assisted": per essere efficace ogni nuovo modello deve essere inserito in un sistema organizzato di cure; la TM si deve quindi porre in aggiunta, non in alternativa al modello classico di gestione integrata, per facilitare, intensificare e personalizzare il monitoraggio della malattia. In questo senso si può dire che faciliti, attraverso sistemi di comunicazione integrata e di TLM, attività già presenti nel modello di cura ma che talvolta evidenziavano difficoltà di attuazione quali l'educazione del paziente, dei familiari e caregiver, lo stretto monitoraggio di follow-up del paziente, un'attenta e adeguata aderenza al percorso farmacologico e ai suoi cambiamenti secondo le necessità della patologia e l'inserimento di un vero case manager in grado di coagulare le esigenze di un paziente con patologia cronica in un contesto di multiple comorbidità. Critica è la scelta del paziente ideale e la tipologia del programma di TM tenendo presente l'età, la severità e fase dello SC (con particolare attenzione alla fase di transizione post-dimissione), le multiple patologie associate, il grado di autosufficienza e la capacità di risposta cognitiva, il contesto familiare e la presenza di un caregiver;
2. stretta collaborazione tra specialisti e MMG: questo punto appare la chiave di volta del sistema e deve essere attuata in tutte le sue forme possibili, sia in termini di condivisione delle informazioni, che di approfondimento reciproco delle conoscenze sulle patologie del paziente; questa stretta collaborazione appare anche da approfondire tra specialisti della stessa branca ma con specifiche diverse (quali emodinamisti, elettrofisiologi, ecc.) e tra differenti specialisti (diabetologi, neurologi, ecc.). In mancanza di questa

collaborazione non è possibile realizzare compiutamente il "Chronic Care Model";

3. condivisione delle informazioni del paziente: appare assolutamente indispensabile l'accesso a distanza ai dati clinici individuali da parte dei pazienti e dei professionisti sanitari (MMG, specialisti, ospedali, ecc.); la creazione di piattaforme condivise deve permettere una facile integrazione con i sistemi informativi ospedalieri e dei MMG per lo scambio dei dati, un'estesa integrazione con dispositivi e sistemi di monitoraggio dei segnali biologici e una completa interoperabilità con istituzioni regionali per finalità amministrative e di reportistica;
4. adozione di una figura di riferimento per il paziente: il case manager è considerato una figura professionale rilevante nella pratica clinica avanzata. È un professionista che fornisce e/o coordina i servizi sociali e sanitari, per una gestione clinica di un target di popolazione di utenti, come quelli con SC e comorbidità, dall'ammissione alla dimissione, creando un modello unico di assistenza centrato sul singolo paziente, garantendo la continuità delle cure. Per lo svolgimento di questo ruolo deve essere richiesta una formazione di tipo avanzato. In futuro sarebbe auspicabile l'adozione e il riconoscimento della figura del case manager in tutte le realtà del SSN in modo da garantire non solo, un nuovo modello di organizzazione che accompagni e valorizzi l'assistito nel suo percorso di salute e in qualsiasi contesto assistenziale soprattutto nell'assistenza domiciliare, ma anche un nuovo modo di pensare, concepire e realizzare l'assistenza e le cure ai cittadini, secondo un approccio multidisciplinare e di cooperazione fra le varie figure professionali con la condivisione di obiettivi quali la qualità delle cure, l'efficienza e l'efficacia delle prestazioni fornite e il contenimento dei costi, in un'ottica di appropriatezza delle cure;
5. sistemi di supporto alle decisioni: un Sistema di Supporto alle Decisioni in ambito sanitario è un sistema software, che permette di aumentare l'efficacia dell'analisi in quanto fornisce supporto a tutti coloro (operatori sanitari, medici, infermieri e talora anche caregiver e pazienti) che devono prendere decisioni strategiche di fronte a problemi clinici. La funzione principale è quella di estrarre in poco tempo e in modo versatile le informazioni utili ai processi decisionali, provenienti da una rilevante quantità di dati. Il sistema si appoggia su un database o una base di conoscenza, che aiutano l'utilizzatore a decidere meglio; esso non è solo un'applicazione informatica, perché contiene anche strumenti di Business Intelligence e di tecnologie dei Sistemi Esperti, quali modelli di supporto decisionale. In ambito sanitario, il supporto alle decisioni cliniche permette a tutto il personale sanitario di dare risposte più accurate. La disponibilità di soluzioni cliniche che attingono a fonti qualificate e selezionate costituisce un grosso valore aggiunto nel momento in cui viene effettivamente presa una decisione relativa a una diagnosi o a un processo di cura, da un lato velocizzando i processi di diagnosi e di cura, dall'altro riducendo i tempi di apprendimento di personale medico o specialistico;
6. gli interventi dovranno essere personalizzati e non attuati secondo rigidi modelli assistenziali. La tecnologia attraverso i sistemi App e smartphone su Internet faciliterà in modo rilevante la trasmissione e condivisione dei dati. Tuttavia alcuni aspetti rimangono inderogabili. Sarà necessario un ap-

porto poliparametrico per giudicare i segni di instabilizzazione da diversi punti di osservazione (es. integrando peso/frequenza cardiaca/pressione arteriosa/peptide natriuretico cerebrale e parametri provenienti dai dispositivi per defibrillazione e terapia di resincronizzazione cardiaca, quando disponibili). Consentendo ad inserirsi in un programma di TM, il paziente dovrà essere chiaramente edotto sull'importanza dell'impegno alla trasmissione dei dati, ed aderirvi, secondo quanto previsto dal programma personalizzato di gestione in un sistema di intervento con il case manager, specialista/i e personale infermieristico dedicato alla cura dello SC. Gli algoritmi e i protocolli di intervento dovranno essere personalizzati in relazione alle caratteristiche della malattia, delle comorbidità, agli aspetti neurologici e di fragilità e alla presenza di supporto da parte dei caregiver;

7. Internet of You: i servizi di TLM domiciliare e in mobilità possono oggi contare sulle potenzialità di Internet of You (IoY, l'evoluzione in ambito Health dell'Internet of Things). Le tecnologie di IoY (wearable e ambientali) inviano automaticamente i dati raccolti al Personal Health Record consentendo ai medici di interagire virtualmente, in tempo reale con i pazienti. IoY può inoltre integrare algoritmi personalizzabili di monitoraggio e interpretazione dei comportamenti del paziente nelle normali attività quotidiane consentendo di monitorare wireless, con tecniche di apprendimento automatico, il tempo dedicato, la frequenza e il rispetto di standard giornalieri di attività domestiche (assunzione delle medicine, preparazione dei pasti, attività fisica, ecc.), di processare in tempo reale, multiparametrico, i segnali vitali, di correlare il monitoraggio multiparametrico ambientale, comportamentale e sanitario con la storia clinica, identificare, tramite l'applicazione di opportuni modelli, diagnosi precoci e incipienti destabilizzazioni del quadro clinico, generare il necessario supporto alle decisioni cliniche.

L'innovazione clinica consisterà quindi nella possibilità di raccogliere informazioni personalizzate di parametri vitali (body sensor) e del contesto ambientale (ambient sensor) rapportate alla storia clinica di ogni paziente in modo da consentire controlli a distanza minimamente invasivi, diagnosi precoci di instabilizzazione e follow-up più efficaci.

8. CONCLUSIONI

I prossimi anni, come i più recenti, inevitabilmente saranno caratterizzati da un continuo e vertiginoso sviluppo della tecnologia che influenzerà certamente ed ulteriormente il nostro modo di comunicare ed interagire con i pazienti. Lo sviluppo per adesso è dettato più dal mercato che da un governo istituzionale del processo. Vi è assoluta necessità di una collaborazione stretta tra istituzioni e Società Scientifiche per governare questo sviluppo, per definire ed applicare standard certificati di qualità e di processo, per sperimentare le soluzioni proposte sul campo del nostro sistema sanitario, sulle nostre eterogenee realtà regionali e sui nostri pazienti sempre più anziani e complessi. In alternativa verremo rapidamente travolti da una quantità ingestibile di informazioni, di qualità non verificabile, di utilità verosimilmente scarsa, e capace di indurre a catena interventi non basati sulle evidenze, difficilmente sostenibili e costosi, con l'inevitabile creazione di un assordante rumore di fondo.

È importante comprendere come la tecnologia da sola non sia e non sarà in grado di risolvere i complessi problemi clinici ed assistenziali del paziente con SC. Pertanto l'ottica con cui guardare alla TM è quello di uno strumento nuovo e potenzialmente utile da inserire nel disease management del paziente con SC a supporto della clinica e del progetto socio-sanitario del paziente. Nello stesso tempo la TM obbliga a rivisitare gli attuali percorsi clinici promuovendone un "reengineering" anche significativo. Per questo obiettivo è fondamentale definire con chiarezza gli obiettivi di salute da garantire, i parametri che ne consentono il governo ed infine, ma solo alla fine, gli strumenti necessari per favorire questo percorso. La TM obbliga necessariamente ad un approccio molto pragmatico dell'assistenza al paziente con SC, dove la tecnologia sostiene esclusivamente ciò che possiede un valore clinico assistenziale ed esclude invece tutte quelle attività che determinano costi importanti ma posseggono scarso valore. Esistono dunque anche fonti di risorse per finanziare queste innovazioni che potranno scaturire dall'abbandono di pratiche scarsamente costo-efficaci.

Lavorare per una carta di identità e certificazioni delle tante soluzioni proposte e per l'utilizzo primario di prodotti certificati come Medical Device è un primo passo verso il governo del sistema. Il passo immediatamente successivo è testare, applicare ed implementare sul campo le soluzioni ICT-based strettamente legate e parte integrante di rinnovati modelli organizzativi multidisciplinari e multiprofessionali di integrazione ospedale-territorio che costituiscono il "Chronic Care Model" nazionale.

Il ruolo attivo che ha avuto l'Italia nello sviluppo di questi sistemi negli ultimi anni, pur nella frammentazione delle diverse esperienze, sembra suggerire che questa è una strada da continuare a percorrere per migliorare il controllo dei pazienti al loro domicilio ed evitare inutili ospedalizzazioni. Va fatto in questo senso uno sforzo organizzativo importante, da un lato per un adeguamento normativo ed amministrativo allo sviluppo di queste nuove modalità assistenziali, dall'altro per la crescita diffusa della competenza clinico-assistenziale per gestire a distanza la complessità della cronicità.

9. RIASSUNTO

La telemedicina applicata allo scompenso cardiaco è uno strumento di registrazione, trasmissione a distanza, archiviazione ed interpretazione di parametri cardiocircolatori e/o di immagini diagnostiche utile, come enfatizzato dalle più recenti linee guida, per permettere una monitoraggio intensiva domiciliare dei pazienti più avanzati o nella fase vulnerabile post-acuta per migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti.

Recentemente, diverse metanalisi hanno dimostrato che i modelli di cura supportati dalla telemedicina sono non solo efficaci, ma anche economicamente vantaggiosi. Il beneficio appare indiscutibile con una riduzione del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni. Anche i pazienti portatori di un dispositivo cardiaco impiantabile possono beneficiare di una gestione clinica integrata da remoto, in quanto tutti i moderni dispositivi possono trasmettere dati tecnici e diagnostici.

È da sottolineare che la telemedicina può portare benefici al paziente con scompenso cardiaco solo se è inserita in un modello di gestione ospedale-territorio condivisa ed integrata, multidisciplinare e multiprofessionale che costituiscono il "Chronic Care Model" nazionale. Inoltre, lo sviluppo futuro dei programmi di telemonitoraggio remoto nel nostro Paese passa attraverso l'u-

tilizzo primario di prodotti certificati come Medical Device, la validazione sul campo delle soluzioni organizzative proposte, un adeguamento normativo ed amministrativo alle nuove modalità assistenziali e la crescita diffusa della competenza clinico-assistenziale per gestire a distanza la complessità della cronicità.

Con questo documento di consenso la Cardiologia nazionale riafferma la volontà di contribuire al governo del tumultuoso e frammentario sviluppo tecnologico, proponendo una nuova fase di valutazione qualitativa, standardizzazione dei processi e sperimentazione delle applicazioni della telemedicina nello scompenso cardiaco nel nostro Paese.

Parole chiave. Dispositivi impiantabili; Gestione integrata; Scompenso cardiaco; Telemedicina; Telemonitoraggio remoto.

10. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abrignani Maurizio Giuseppe, Amico Antonio Francesco, Amedeo Vincenzo, Angeli Fabio, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Bonvicini Marco, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Caldarola Pasquale, Capocchi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo,

Chiarella Francesco, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cicini Maria Paola, Clerico Aldo, Colivicchi Furio, D'Agostino Carlo, De Luca Leonardo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Egidy Assenza Gabriele, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Francese Giuseppina Maura, Geraci Giovanna, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Houry Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Macera Francesca, Marini Marco, Mascia Franco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazzanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Molon Giulio, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Oreglia Jacopo, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scherillo Marino, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Themistoclakis Sakis, Uguccioni Massimo, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

11. BIBLIOGRAFIA

- Commission to the European Communities. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. e-Health – making healthcare better for European citizens: an action plan for a European e-Health Area. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2004:0356:FIN:EN:PDF> [accessed May 5, 2016].
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
- Polisena J, Tran K, Cimon K, et al. Home telemonitoring for congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2010;16:68-76.
- Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Regoli F, Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1683-94.
- Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:942.
- Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2007;13:56-62.
- Mortara A, Oliva F, Di Lenarda A. Prospettive della telemedicina e del monitoraggio mediante dispositivi nel paziente con scompenso cardiaco cronico: luci e ombre. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 2):335-375.
- Buccoliero L. e-Health 2.0. Tecnologia per il Patient Empowerment. *Mondo Digitale*, dicembre 2010, n. 4: 3-17.
- Desai AS, Stevenson LW. Connecting the circle from home to heart-failure disease management. *N Engl J Med* 2010;363:2364-7.
- Clarke M, Shah A, Sharma U. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: A meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2011;17:7-14.
- Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1028-40.
- Seto E. Cost comparison between telemonitoring and usual care of heart failure: a systematic review. *Telemed and e-Health*. 2008;14:679-86.
- Pandor A, Gomersall T, Stevens JW, et al. Remote monitoring after recent hospital discharge in patients with heart failure: a systematic review and network metaanalysis. *Heart* 2013;99:1717-26.
- Kotb A, Cameron C, Hsieh S, Wells G. Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure (HF): a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0118681.
- Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301-9.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure study. *Circulation* 2011;123:1873-80.
- Ferrante D, Varini S, Macchia A, et al.; GENICA Investigators. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:372-8.
- Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, et al.; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1654-64.
- Mortara A, Pinna GD, Johnson P, et al.; HHH Investigators. Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (Home or Hospital in Heart failure). *Eur J Heart Fail* 2009;11:312-8.
- Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al.; PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subse-

- quent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and review Trending information and evaluate correlation to symptoms in Patients With heart failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1803-10.
21. Giordano A, Scalvini S, Paganoni AM, et al. Home-based telesurveillance program in chronic heart failure: effects on clinical status and implications for 1-year prognosis. *Telemed J E Health* 2013;19:605-12.
22. Scalvini S, Zanelli E, Volterrani M, et al. A pilot study of nurse-led, home-based telecardiology for patients with chronic heart failure. *J Telemed Telecare* 2004;10:113-7.
23. Capomolla S, Pinna G, La Rovere MT, et al. Heart failure case disease management program: a pilot study of home telemonitoring versus usual care. *Eur Heart J Suppl* 2004;6:F91-8.
24. Pinna GD, Maestri R, Andrews D, et al. Home telemonitoring of vital signs and cardiorespiratory signals in heart failure patients: system architecture and feasibility of the HHH model. *Int J Cardiol* 2007;120:371-9.
25. Giordano A, Scalvini S, Zanelli E, et al. Multicenter randomised trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009;131:192-9.
26. Antonicelli R, Testarmata P, Spazzafumo L, et al. Impact of telemonitoring at home on the management of elderly patients with congestive heart failure. *J Telemed Telecare* 2008;14:300-5.
27. See comment in PubMed Commons below Villani A, Malfatto G, Compare A, et al. Clinical and psychological telemonitoring and telecare of high risk heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2014;20:468-75.
28. Or CK, Karsh BT. A systematic review of patient acceptance of consumer health information technology. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16:550-60.
29. Libro verde sulla Sanità Mobile ("mHealth"). http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1775 [ultimo accesso 5 maggio 2016].
30. Demiris G, Afrin LB, Speedie S, et al. Patient-centered applications: use of information technology to promote disease management and wellness: a white paper by the AMIA Knowledge in Motion Working Group. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15:8-13.
31. Brennan PF, Strombom I. Improving health care by understanding patient preferences: the role of computer technology. *J Am Med Inform Assoc* 1998;5:257-62.
32. Leena K, Tomi L, Arja RR. Intensity of mobile phone use and health compromising behaviours: how is information and communication technology connected to health-related lifestyle in adolescence? *J Adolesc* 2005;28:35-47.
33. Smith A. Mobile access 2010. http://www.pewinternet.org/files/old-media//Files/Reports/2010/PIP_Mobile_Access_2010.pdf [accessed May 5, 2016].
34. Pew Research Internet Project: cell phone and smartphone ownership demographics. 2014. <http://www.pewinternet.org/data-trend/mobile/cell-phone-and-smartphone-ownership-demographics/> [accessed May 5, 2016].
35. Rock Health. Digital Health Funding 2015 Midyear Review. <https://rockhealth.com/reports/digital-health-2015-midyear/> [accessed May 5, 2016].
36. mHealth App Developer Economics 2014: The State of the Art of mHealth App Publishing. [research2guidancewebsite. http://research2guidance.com/r2g/research-2guidance-mHealth-App-Developer-Economics-2014.pdf](http://research2guidance.com/r2g/research-2guidance-mHealth-App-Developer-Economics-2014.pdf) [accessed May 5, 2016].
37. Burke LE, Ma J, Azar KM, et al. Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1157-213.
38. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1255-63.
39. Patrick K, Raab F, Adams MA, et al. A text message-based intervention for weight loss: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2009;11:e1.
40. Whittaker R, Borland R, Bullen C, Lin RB, McRobbie H, Rodgers A. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006611.
41. Nakamura N, Koga T, Iseki H. A meta-analysis of remote patient monitoring for chronic heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2014;20:11-7.
42. Scherr D, Kastner P, Kollmann A, et al.; MOBILTEL Investigators, Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2009;11:e34.
43. Piette JD. A Mobile health intervention supporting heart failure patients and their informal caregivers: a randomized comparative effectiveness trial. *J Med Internet Res* 2015;17:e142.
44. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace* 2012;14:278-93.
45. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and ICD patients in clinical practice. Impact on medical management and health care resource utilization. *Europace* 2008;10:164-70.
46. Ricci RP, Morichelli L, D'Onofrio A, et al. Effectiveness of remote monitoring of CIEDs in detection and treatment of clinical and device-related cardiovascular events in daily practice: the HomeGuide Registry. *Europace* 2013;15:970-7.
47. Ricci RP, Morichelli L, D'Onofrio A, et al. Manpower and outpatient clinic workload for remote monitoring of patients with cardiac implantable electronic devices: data from the HomeGuide Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1216-23.
48. Ricci RP, Calcagnini G, Castro A, et al. Documento di consenso sul monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili: tecnologie disponibili, indicazioni, modelli organizzativi, accettabilità, responsabilità ed aspetti economici. *G Ital Cardiol* 2011;12:450-67.
49. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015;12:e69-100.
50. Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004;110:2389-94.
51. Gilliam FR 3rd, Kaplan AJ, Black J, Chase KJ, Mullin CM. Changes in heart rate variability, quality of life, and activity in cardiac resynchronization therapy patients: results of the HF-HRV registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:56-64.
52. Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al. Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(Suppl 2):S2-S10.
53. Varma N, Epstein A, Irimpen A, Schweikert R, Love C; TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010;122:325-32.
54. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al.; COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012;33:1105-11.
55. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, et al.; ECOST Trial Investigators. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J* 2012;34:605-14.
56. Guedon-Moreau L, Kouakam C, Klug D, et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring

- of ICD: a substudy of the ECOST trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:763-70.
57. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005;112:841-8.
 58. Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, et al. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *Eur Heart J* 2011;32:2266-73.
 59. Catanzariti D, Lunati M, Landolina M, et al.; Italian Clinical Service Optivol-CRT Group. Monitoring intrathoracic impedance with an implantable defibrillator reduces hospitalizations in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:363-70.
 60. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al.; DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;124:1719-26.
 61. Maines M, Catanzariti D, Cemin C, Vaccarini C, Vergara G. Usefulness of intrathoracic fluids accumulation monitoring with an implantable biventricular defibrillator in reducing hospitalizations in patients with heart failure: a case-control study. *J Interv Card Electrophysiol* 2007;19:201-7.
 62. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al.; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-66.
 63. Landolina M, Perego GB, Lunati M, et al. Remote monitoring reduces health-care use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012;125:2985-92.
 64. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010;122:2359-67.
 65. Varma N, Piccini JP, Snell J, Fischer A, Dalal N, Mittal S. The relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2601-10.
 66. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al.; IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583-90.
 67. Padeletti L, Botto GL, Curnis A, et al. Selection of potential predictors of worsening heart failure: rational and design of the SELENE HF study. *J Cardiovasc Med* 2015;16:782-9.
 68. Bonnet JL, Geroux L, Cazeau S; French Talent DR Pacemaker Investigators. Evaluation of a dual sensor rate responsive pacing system based on a new concept. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2198-203.
 69. Defaye P, de la Cruz I, Marti-Almor J, et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: the DREAM European study. *Heart Rhythm* 2014;11:842-8.
 70. Brugada J, Brachmann J, Delnoy PP, et al. Automatic optimization of cardiac resynchronization therapy using SonR-rationale and design of the clinical trial of the SonRtip lead and automatic AV-VV optimization algorithm in the paradigm RF SonR CRT-D (RESPOND CRT) trial. *Am Heart J* 2014;167:429-36.
 71. European Commission (2011). Digital Agenda for Europe. http://ec.europa.eu/information_society/digital-agenda/index_en.htm [accessed May 5, 2016].
 72. Stellato K, Humar F, Montesi C, et al. Integrated outpatient care in advanced heart failure: the beehive person-centered model. *International Journal of Person Centered Medicine* 2014;4:23-30.
 73. Riley JP, Gabe JPN, Cowie MR. Does telemonitoring in heart failure empower patients for self-care? A qualitative study. *J Clin Nurs* 2012;22:2444-55.
 74. Suter P, Suter WN, Johnston D. Theory-based telehealth and patient empowerment. *Pop Health Man* 2011;14:87-92.
 75. Anderson RM, Funnell MM. Patient empowerment: myths and misconceptions. *Patient Educ Couns* 2010;79:277-82.
 76. Anderson RM, Funnell MM, Aikens JE, et al. Evaluating the efficacy of an empowerment-based self-management consultant intervention: results of a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ* 2009;13:3-11.
 77. Osservatorio ICT in Sanità. Innovazione Digitale in Sanità: l'ICT non basta! Politecnico di Milano: Dipartimento di Ingegneria Gestionale, maggio 2014:1-169.
 78. Wootton R. Recent advances in telemedicine. *BMJ* 2001;323:557-60.
 79. Fedele F, Scalvini S. Modelli di telecardiologia attualmente in uso. *G Ital Cardiol* 2009;10(Suppl 1):315-335.
 80. Brunetti ND, Scalvini S, Acquistapace F, et al. Telemedicine for cardiovascular disease continuum: a position paper from the Italian Society of Cardiology Working Group on Telecardiology and Informatics. *Int J Cardiol* 2015;184:452-8.
 81. Ministero della Salute. Telemedicina: Linee di indirizzo nazionali. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2129_allegato.pdf [ultimo accesso 5 maggio 2016].
 82. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Strategia italiana per la banda ultralarga. www.agid.gov.it/sites/default/files/documenti_indirizzo/strategia_bul_nov_2014.pdf [ultimo accesso 5 maggio 2016].
 83. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Strategia per la crescita digitale 2014-2020. http://www.agid.gov.it/sites/default/files/documenti_indirizzo/crescita_digitale_nov_2014.pdf [ultimo accesso 5 maggio 2016].
 84. Piano Socio-Sanitario Regionale 2002-2004. http://www.cittametropolitana.mi.it/export/sites/default/affari_sociali/Normativa/an_2002_psr.pdf [ultimo accesso 5 maggio 2016].
 85. Piano Socio-Sanitario Regionale 2007-2009. http://www.welfare.regione.lombardia.it/shared/ccurl/385/602/PSS_DCR2006_257.pdf [ultimo accesso 5 maggio 2016].
 86. Deliberazione Giunta Regionale. 14 dicembre 2005 - n. 8/1375 Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Socio Sanitario regionale per l'esercizio 2006.
 87. Piano Cardio-Cerebrovascolare. Deliberazione Giunta Regionale n. VII/20592 del 11.02.2005.
 88. Deliberazione Giunta Regionale n. VIII/6410 del 27.12.2007 Attivazione di un modello di ospedalizzazione domiciliare per le cure palliative oncologiche.
 89. Deliberazione Giunta Regionale n. IX/409 del 05.08.2010 Attivazione di un modello di tele sorveglianza domiciliare per pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva nell'ambito delle nuove reti sanitarie e di servizi di teleconsulto specialistici in aree disagiate e montane.
 90. Rabbito C. Le buone pratiche per una corretta gestione della privacy in telemedicina. Salerno: Gli Amici di Eleonora Onlus, settembre 2012.
 91. Legge n. 675 del 31 dicembre 1996 Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali.
 92. Direttiva 95/46/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati.
 93. Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 Codice in materia di protezione dei dati personali
 94. Convenzione sulla protezione delle persone rispetto al trattamento automatizzato di dati a carattere personale STCE n. 108. <http://www.coe.int/it/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/108> [ultimo accesso 5 maggio 2016].
 95. Decreto Legge 9 febbraio 2012, n. 5 Disposizioni urgenti in materia di semplificazione e di sviluppo.
 96. Scalvini S, Giordano A. Heart failure: optimal postdischarge management of chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2012;10:9-10.

Documento di consenso ANMCO/SIT: La telemedicina e la rete dell'emergenza-urgenza

Pasquale Caldarola¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore),
Domenico Gabrielli³ (Coordinatore), Marco Sicuro⁴ (Coordinatore), Luisa De Gennaro¹, Massimo Giammaria⁵,
Niccolò Brenno Grieco⁶, Daniele Grosseto⁷, Roberto Mantovan⁸, Marco Mazzanti⁹, Alberto Menotti¹⁰,
Natale Daniele Brunetti¹¹, Silva Severi¹², Giancarmine Russo¹³, Gian Franco Gensini¹⁴

¹Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

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

³U.O. Cardiologia, Ospedale Civile Augusto Murri, Fermo

⁴U.O. Cardiologia e Cure Intensive Cardiologiche, Ospedale Regionale Umberto Parini, Aosta

⁵U.O. Cardiologia, Ospedale Maria Vittoria, Torino

⁶Cardiologia 1 - Emodinamica, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

⁷U.O. Cardiologia, Ospedale Infermi, Rimini

⁸U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale M. Bufalini, Cesena

⁹S.O.D. Cardiologia Ospedaliera Emodinamica-UTIC, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

¹⁰Divisione di Cardiologia, Ospedale Santa Chiara, Trento

¹¹Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi, Foggia

¹²U.O. Cardiologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto

¹³Segretario Generale Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica (SIT), Roma

¹⁴Presidente Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica (SIT), Firenze

Revisori del Documento

Antonio Francesco Amico, Roberto Antonicelli, Francesco Sisto

Consensus Document Approval Faculty

in Appendice

Telemedicine has deeply innovated the field of emergency cardiology, particularly the treatment of acute myocardial infarction. The ability to record an ECG in the early prehospital phase, thus avoiding any delay in diagnosing myocardial infarction with direct transfer to the cath-lab for primary angioplasty, has proven to significantly reduce treatment times and mortality. This consensus document aims to analyze the available evidence and organizational models based on a support by telemedicine, focusing on technical requirements, education and legal aspects.

Key words. Acute coronary syndrome; Acute myocardial infarction; Hub & Spoke network; Telecardiology; Telemedicine; Unstable angina.

G Ital Cardiol 2016;17(6):508-528

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Pasquale Caldarola Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Via Caposcardicchio 1, 70123 Bari
e-mail: pascald@libero.it

1. Introduzione	509
1.1 Definizione di telemedicina	509
1.2 Utilità della telemedicina	509
2. Telemedicina e malattie cardiovascolari	509
3. La telemedicina nelle urgenze cardiologiche	510
3.1 Infarto miocardico acuto e sindrome coronarica acuta	510
3.1.1 Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST	510
3.1.1.1 Caratteristiche della rete	510
3.1.2 Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e angina instabile	510
3.2 Aritmie	511
3.2.1 Prestazione preospedaliera	511
3.2.2 Prestazione intraospedaliera	511
3.2.3 Prestazione postospedaliera	511
4. La telemedicina nella riduzione dei tempi di trattamento: evidenze sperimentali	511
5. La telemedicina nella gestione delle reti per le urgenze cardiologiche: la situazione italiana	513
6. Profili professionali e modelli organizzativi: dispositivi di trasmissione e ricezione	518
7. Modelli organizzativi: stato dell'arte e applicazioni evolute in telemedicina	519
7.1 Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST	519
7.1.1 Raccomandazioni clinico-strumentali-organizzative	519
7.1.2 ECG e diagnosi clinica di infarto miocardico acuto sul territorio	521
7.1.3 Centri di riferimento e percorsi diretti	521
7.1.4 Pronto soccorso	521
7.1.5 Laboratorio di emodinamica	521
7.1.6 Unità di terapia intensiva cardiologica	522
7.2 Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e angina instabile	522
7.2.1 Raccomandazioni clinico-organizzative	522
7.3 Indicatori e standard di riferimento misurabili con un sistema avanzato di telemedicina	522
7.3.1 Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST	522
7.3.2 Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST	522
7.4 Gestione della sicurezza	522
8. Caratteristiche ottimali per la trasmissione del segnale	523
9. La formazione	523
10. Aspetti normativi	524
10.1 Il concetto di responsabilità professionale in telemedicina	524
10.2 Procedure e linee guida	525
10.3 La privacy in telemedicina	525
10.4 Aspetti normativi delle reti per l'emergenza-urgenza	525
10.5 La normativa nazionale	525
10.6 La normativa regionale	525
11. Remunerazione e valutazione economica dei servizi di telemedicina	526
12. Riassunto	526
13. Appendice	526
14. Bibliografia	527

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AHA	American Heart Association
ANMCO	Associazione Italiana Medici Cardiologi Ospedalieri
CDSS	Sistema Clinico di Supporto alle Decisioni
CO	Centrale Operativa
COMPAS	Comparative Follow-up Schedule with Home Monitoring
DEA	dipartimento di emergenza-urgenza
DIDO	door-in/door-out
ECG	elettrocardiogramma/elettrocardiografico
ERC	European Resuscitation Council
ESC	Società Europea di Cardiologia
GISE	Gruppo Italiano Studi Emodinamici
IC	intervallo di confidenza
ICT	Information and Communication Technologies
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
NRMI	National Registry of Myocardial Infarction
NSTEMI	infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST
pPCI	angioplastica primaria
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST
SfL	Stent for Life
SIT	Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica
STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
SUR	Sistema Unico Regionale
TM	telemedicina
TRUST	Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up
UTIC	unità di terapia intensiva cardiologica

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione di telemedicina

Per telemedicina (TM) si intende una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente o due professionisti non si trovano nello stesso ambiente. La TM comporta la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico nella forma di testi, suoni, immagini o altre forme necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo follow-up dei pazienti¹. I servizi di TM vanno perciò assimilati a qualunque servizio sanitario diagnostico-terapeutico.

1.2 Utilità della telemedicina

La TM può essere utilizzata in diversi contesti e da differenti operatori: sul territorio, in ambito ospedaliero, negli ambulatori specialistici e dei medici di medicina generale; operatori sanitari, anche non medici, e i pazienti possono trarre beneficio dall'utilizzo della TM sotto vari aspetti (migliore gestione, semplificazione delle procedure, riduzione degli spostamenti). Le modalità di utilizzo comprendono la trasmissione di testi (cartella clinica, dati anagrafici), immagini (dal semplice ECG, Holter, monitoraggio telemetrico a esami radiologici, ecografici, ecc.), file audio, video.

Le trasmissioni avvengono dal territorio all'ospedale e dagli ospedali Spoke verso ospedali Hub. Di fondamentale importanza è la qualificata riduzione della dimensione dei file da trasmettere, con algoritmi "loss-less" (senza perdita nella qualità del file), al fine di consentire una rapida e sicura trasmissione.

2. TELEMEDICINA E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Per quanto riguarda la Cardiologia gli ambiti più importanti di utilizzo sono:

- diagnosi precoce dell'infarto miocardico acuto con invio dell'ECG dal domicilio/territorio;
- controllo a distanza di dispositivi (pacemaker, defibrillatori);
- monitoraggio di pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico ad elevato rischio di instabilità;
- monitoraggio dei pazienti aritmici o con elevato rischio aritmico;
- invio di immagini al Centro di II livello da parte dei Centri periferici per "second opinion".

L'attivazione della rete nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è diventata una delle esigenze più sentite in ambito cardiologico e da oltre 15 anni tutte le regioni italiane hanno iniziato a lavorare per raggiungere l'obiettivo di avere una rete efficiente che permetta al paziente di arrivare al centro Hub nel più breve tempo possibile per essere sottoposto ad angioplastica primaria (pPCI). L'esecuzione dell'ECG sul territorio e la sua trasmissione ad un Centro in grado di porre la corretta diagnosi è uno dei requisiti fondamentali per ridurre i tempi di intervento. Le tecnologie attuali permettono di inviare l'ECG in tempi brevissimi e con alta qualità al Centro di riferimento che potrà decidere sul miglior iter terapeutico del paziente².

Per quanto riguarda il controllo dei dispositivi vi è stato negli ultimi 20 anni un miglioramento delle capacità diagnostiche e gestionali passando dal monitoraggio transtelefonico all'interrogazione remota del dispositivo, fino al monitoraggio remoto. I progressi tecnologici hanno permesso una riduzione significativa degli accessi per visite e una maggiore velocità nell'identificazione di eventuali problemi di funzionamento e di eventi potenzialmente pericolosi per il paziente, con elevati profili di sicurezza.

Il monitoraggio domiciliare del paziente con scompenso cardiaco sembra avere ricadute positive con riduzione degli accessi ospedalieri e dei ricoveri. Il monitoraggio tramite dispositivi (pacemaker, defibrillatore) per le patologie aritmiche può essere molto utile, così come il controllo a distanza di alcuni parametri clinici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso corporeo, ecc.), che si possono interfacciare con database dedicati e rivelare precocemente una fase di instabilizzazione del paziente con insufficienza cardiaca^{3,4}.

La trasmissione di dati e immagini tra diversi Centri è diventata ormai routine in ambito radiologico, ma anche in Cardiologia tale trasmissione tende sempre più a diffondersi con possibilità di confronto a distanza dei reperti di imaging.

La TM trova sempre maggiori applicazioni in ambito cardiologico e, in alcune situazioni, si sta rivelando praticamente indispensabile. Nelle patologie croniche e nell'attività di controllo routinario bisognerà però tenere conto che l'elevata qualità dell'intervento è gravata anche da un aumento del lavoro da parte dei professionisti, cosa che dovrà essere valutata nell'implementazione di tale metodica.

3. LA TELEMEDICINA NELLE URGENZE CARDIOLOGICHE

3.1 Infarto miocardico acuto e sindrome coronarica acuta

3.1.1 Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sul trattamento dello STEMI raccomandano la pPCI come strategia di trattamento preferita quando eseguita in tempi congrui⁵. Il massimo vantaggio si ottiene quando la riperfusione si ottiene nelle prime 3h dall'insorgenza dei sintomi. Il ritardo nel trattamento dipende sia dal tempo intercorso dall'inizio dei sintomi al primo contatto medico (ritardo paziente-dipendente, che richiede campagne educative sul dolore toracico mediante media, giornali, ecc.), sia dal tempo intercorso tra il primo contatto medico e il trattamento riperfusivo (legato all'organizzazione del sistema sanitario). Il ritardo dovuto al sistema sanitario si può ridurre se esiste una rete tra ospedali Spoke mediante la quale il paziente viene avviato ad un centro Hub per pPCI, un efficiente servizio di trasferimento mediante ambulanze, se il sistema dell'emergenza può attivare il centro Hub per eventuale PCI già al momento del primo contatto medico in maniera tale da ridurre al minimo il tempo *door-to-balloon*. Pertanto, la diagnosi precoce di STEMI, che è resa possibile dall'esecuzione preospedaliera di un ECG a 12 derivazioni e dalla trasmissione dell'ECG per interpretazione, può ridurre notevolmente i tempi di trattamento, consentendo di trasportare il paziente presso la struttura che, dotata di emodinamica attiva h24, può garantire la riperfusione più rapida by-passando qualsiasi ritardo o passaggio in dipartimento di emergenza-urgenza (DEA), e non presso l'ospedale o

pronto soccorso più vicini. Il tempo indicato dalle linee guida come ottimale per eseguire la pPCI dal primo contatto medico è di 90 min (accettabile un ritardo di 120 min); sono 120 min se il paziente si reca con mezzi propri o viene trasportato presso un ospedale non attrezzato per pPCI. In questo caso il tempo massimo che dovrebbe intercorrere tra l'arrivo in ospedale e il successivo trasferimento verso ospedale Hub (*door-in/door-out* [DIDO]) non dovrebbe essere superiore a 30 min⁵. Purtroppo, solo raramente il tempo DIDO è <30 min (9.7% dei casi) e nel 31% dei casi è di oltre 90 min; nel registro americano NRMI (National Registry of Myocardial Infarction), che ha valutato la mortalità su 29 222 pazienti con STEMI, la mortalità variava dal 3% con *door-to-balloon* <91 min al 7.4% se il ritardo era di 150 min⁶⁻⁸.

3.1.1.1 CARATTERISTICHE DELLA RETE

Una rete per il trattamento dello STEMI efficiente, che intenda garantire tempi ottimali di riperfusione, deve essere caratterizzata da una serie di elementi:

- chiara definizione delle aree geografiche di pertinenza;
- protocolli per il trasporto, in ambulanza o elicotteri, equipaggiati con ECG a 12 derivazioni, teletrasmissione dell'ECG, defibrillatore e almeno un sanitario (medico o infermiere) a bordo esperto nelle procedure di soccorso avanzato (*advanced life support*);
- possibilità, una volta posta diagnosi di STEMI, di trasferire il paziente presso la struttura ove può essere eseguita la pPCI, se il tempo di percorrenza è <60 min;
- attivazione del laboratorio di emodinamica mentre il paziente è in viaggio verso il laboratorio di emodinamica;
- disponibilità dello staff del laboratorio di emodinamica entro 20 min dalla chiamata;
- trasporto diretto del paziente al laboratorio di emodinamica by-passando il DEA;
- possibilità per i pazienti che arrivano con mezzi propri in un ospedale senza possibilità di pPCI di effettuare un ECG entro 10 min e, in caso di diagnosi di STEMI confermata, trasferimento presso Hub entro 30 min, se il tempo di percorrenza è <60 min, altrimenti fibrinolisi.

La struttura organizzativa a rete Hub & Spoke per la gestione dello STEMI riduce il ritardo al trattamento e aumenta la percentuale dei pazienti che ricevono il trattamento riperfusivo in tempo utile. In ogni rete dovrebbero essere monitorati i tempi delle varie fasi, al fine di apportare possibili azioni di miglioramento atte a ridurre eventuali ritardi.

Il coinvolgimento del decisore pubblico è essenziale per l'ottimizzazione delle risorse e per dirimere eventuali conflitti gestionali (chi referta l'ECG? Quale centro? Emodinamica di riferimento o centrale unica regionale?).

3.1.2 Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e angina instabile

Le linee guida ESC 2015 per la gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTEMI)⁹ raccomandano nei pazienti con dolore toracico:

- l'esecuzione dell'ECG a 12 derivazioni entro 10 min dal primo contatto medico e la sua refertazione. Pertanto, anche se la rete per l'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) non è, salvo qualche eccezione, una rete tempo-dipendente, è necessaria l'esecuzione e la refertazione dell'ECG: per i pazienti con

SCA-NSTE potrebbe pertanto essere usata la rete per il trattamento dello STEMI;

- soltanto i casi con criteri di rischio molto alto (instabilità emodinamica o shock, angina refrattaria alla terapia medica, arresto cardiaco o aritmie pericolose per la vita, scompenso acuto, complicazioni meccaniche dell'infarto, modificazioni transitorie del tratto ST, soprattutto se con sopraslivellamento) dovrebbero essere indirizzati al centro Hub dove la PCI dovrebbe essere eseguita entro 120 min;
- negli altri casi, che sono la maggioranza, c'è tempo per decidere qual è il miglior trattamento, in quanto si deve tener conto anche del rischio ischemico ed emorragico e delle comorbidità. In ogni caso il paziente deve essere ricoverato in ambiente cardiologico, anche il più vicino (non necessariamente subito il Centro Hub), dove sia possibile il monitoraggio ECG (in unità di terapia intensiva cardiologica [UTIC] o solo telemetria a seconda della gravità clinica);
- se, valutando il rapporto rischi/benefici, si considera opportuno eseguire una rivascolarizzazione, questa dovrebbe essere eseguita entro 24h, anche spostando il paziente presso il Centro Hub solo per la procedura di PCI, con ritorno presso il Centro Spoke dopo la procedura, se non complicata.

3.2 Aritmie

Le applicazioni di telecardiologia sono state classificate in tre categorie in relazione al luogo in cui avviene la prestazione: preospedaliera, intraospedaliera and postospedaliera. In tutti questi ambiti è possibile individuare possibilità di utilizzo della TM nella gestione delle aritmie.

3.2.1 Prestazione preospedaliera

Grazie alla possibilità di trasmettere ECG preospedalieri a personale in grado di effettuare una tele-diagnosi precisa, è possibile gestire in fase preospedaliera anche aritmie severe, con possibilità di intervento immediato o invio del paziente con aritmie maligne presso la struttura più adeguata. Numerosi studi hanno dimostrato la fattibilità nell'utilizzo di un ECG a 12 derivazioni in un contesto di emergenza e territorio¹⁰⁻¹³. ECG con qualità diagnostica vengono trasmessi con una percentuale di successo dell'85%¹⁴.

L'istituzione di network di telecardiologia permette in primis la formulazione della diagnosi remota in tempi brevissimi, consentendo l'erogazione precoce della terapia sia farmacologica sia elettrica, rispetto a interventi in pronto soccorso che richiederebbero tempi di trasporto ben più prolungati.

Questo modello di intervento può essere sviluppato anche in un'ottica di Hub & Spoke: esso prevede l'esistenza di Centri di riferimento (Hub) e Centri periferici (Spoke) che, attraverso reti organizzative interospedaliere, garantiscono a tutti i cittadini l'assistenza ottimale, indipendentemente dalla zona di residenza.

3.2.2 Prestazione intraospedaliera

La telecardiologia in ospedale è spesso utilizzata per la condizione in modo particolare dei tracciati ECG tra diversi reparti oppure tra ospedali periferici verso ospedali centrali¹⁵⁻¹⁷. La qualità diagnostica delle immagini inviate e ricevute tramite l'ausilio della TM si è dimostrata essere molto alta¹⁶.

3.2.3 Prestazione postospedaliera

La gestione postospedaliera dei pazienti con aritmie si può articolare in due punti: il teleconsulto tra medici di medicina

generale e specialisti, l'uso della TM nelle malattie cardiovascolari croniche. Il medico di medicina generale può avere accesso tramite TM alla consulenza di uno specialista nell'interpretazione di un tracciato ECG a 12 derivazioni e quindi decidere in tempo reale il percorso ottimizzato per il paziente.

Il controllo remoto dei dispositivi cardiaci impiantabili si è dimostrato essere estremamente importante nella diagnosi della fibrillazione atriale, soprattutto silente. È stato calcolato che attraverso il controllo remoto il riconoscimento della fibrillazione atriale avviene con circa 5 mesi in anticipo rispetto ai controlli tradizionali e vi è una riduzione del rischio di ictus a 2 anni del 18% (rischio assoluto 2.4 vs 2.9%)¹⁸. Nei soli pazienti con defibrillatori in grado di assicurare un monitoraggio automatico (studio TRUST [Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up]), il riconoscimento della fibrillazione atriale avveniva con 34.5 giorni di anticipo¹⁹; in un'altra popolazione di portatori di pacemaker con monitoraggio quotidiano (studio COMPAS [Comparative Follow-up Schedule with Home Monitoring]), l'incidenza di ospedalizzazioni per aritmie atriali e ictus risultava del 7.3% nel gruppo controllo e 2.4% nel gruppo monitoraggio remoto con un'incidenza di ictus, rispettivamente, di 3.3% e 0.8%²⁰.

D'altro canto, in caso di episodi di tachicardia e fibrillazione ventricolare con o senza erogazione di shock, il monitoraggio remoto dei defibrillatori consente una pronta valutazione dell'appropriatezza del riconoscimento e dell'efficacia della terapia erogata. È pertanto possibile una gestione individualizzata dell'evento, evitando accessi non programmati e non necessari in pronto soccorso o in ambulatorio.

4. LA TELEMEDICINA NELLA RIDUZIONE DEI TEMPI DI TRATTAMENTO: EVIDENZE SPERIMENTALI (Tabella 1)

I primi studi sulla registrazione e trasmissione di un ECG preospedaliero da parte di autoambulanze attrezzate, finalizzate all'attivazione del laboratorio di emodinamica per pPCI in caso di infarto miocardico acuto, risalgono ormai alla fine degli anni '90^{21,22}, con ottimi risultati in termini di riproducibilità della registrazione e concordanza tra ECG preospedaliero ed ECG tradizionale quanto a modificazioni del tratto ST ($\kappa = 0.99$)²³.

Dati provenienti da studi non randomizzati mostrano come i pazienti con infarto miocardico acuto e diagnosi preospedaliera in TM vengono trattati con tempi più brevi rispetto ai pazienti nei quali la diagnosi viene effettuata in ospedale, sia in caso di accesso diretto ad un centro Hub sia in caso di passaggio attraverso un centro Spoke²⁴; nel primo caso il tempo tra primo contatto medico e il gonfiaggio del pallone (mediana) era di 41 min inferiore al gruppo non gestito mediante TM, nel secondo di ben 81 min. La trasmissione di un ECG preospedaliero a 12 derivazioni direttamente al cellulare del cardiologo è in grado di ridurre il tempo *door-to-balloon* di circa 1h (34 vs 97 min [mediana], $p < 0.001$), con i pazienti che vengono direttamente trasportati presso il laboratorio di emodinamica by-passando i centri Spoke²⁵. Tale approccio diagnostico è risultato associato ad un tempo tra primo contatto medico e PCI pari a 74 min (mediana) contro i 127 min con approccio tradizionale senza supporto in TM ($p < 0.001$).

La diagnosi mediante ECG preospedaliero e l'invio diretto del paziente presso il laboratorio di emodinamica consente ai pazienti con STEMI che vivono lontano da un Centro Hub

Tabella 1. Riduzione dei tempi di trattamento dell'infarto miocardico acuto mediante ECG preospedaliero in telemedicina.

Studio	N. pazienti (gruppo telemedicina vs controlli)	Parametro considerato	Variazione osservata	Variazione relativa
Terkelsen et al. ²⁴	21 vs 85 vs 55 ^a	Call-to-balloon	87 vs 168 min	-48%
Sejersten et al. ²⁵	146 vs 89	Door-to-PCI	34 vs 97 min	-65%
		Call-to-PCI	74 vs 127 min	-42%
Sorensen et al. ²⁶	460 vs 83 vs 216 ^a	Call-to-balloon	92 vs 153 min	-40%
Brunetti et al. ²⁸	123 vs 174	ECG-to-balloon	41 vs 94 min	-56%
		Optimal time perfusion rate	85 vs 35% 69 vs 29% nelle aree rurali	+143% +138
Pedersen et al. ²⁹	616 vs 821	Door-to-balloon	83 vs 103 min	-19%
		Optimal time perfusion rate	61 vs 36%	+69%
Chan et al. ³⁰	167 vs 427	Optimal time perfusion rate	80 vs 9%	+789%
Sanchez-Ross et al. ³³	92 vs 50	Door-to-balloon	63 vs 119 min	-47%
Zanini et al. ³⁹	136 vs 263	Tempo totale all'angioplastica	148 vs 262 min	-43%

PCI, procedura coronarica percutanea.

^atriage con telemedicina e trasferimento diretto per angioplastica vs triage con telemedicina senza trasferimento diretto vs triage tradizionale senza telemedicina.

che esegue pPCI e/o in zone rurali di essere trattati con tempi paragonabili a quelli dei pazienti che vivono nelle immediate vicinanze di un Centro dotato di pPCI. In 750 pazienti con STEMI arruolati in un registro danese i soggetti con diagnosi preospedaliera in TM in aree rurali e accesso diretto in emodinamica avevano un tempo di trattamento di 92 min (mediana) contro i 153 min dei soggetti senza diagnosi preospedaliera ($p<0.001$): i soggetti provenienti da aree rurali, nonostante distanze di percorrenza 30 km maggiori (mediana), avevano tempi di trattamento solo 9 min più lunghi rispetto a quelli provenienti da aree urbane²⁶.

In un registro italiano su oltre 27 000 pazienti del 118 screenati con ECG preospedaliero in TM, quasi il 50% dei soggetti con STEMI riceveva una diagnosi entro 30 min dall'insorgenza dei sintomi²⁷. Dati più recenti dal registro 118 della regione Puglia per la rete pPCI nello STEMI mostrano tempi dalla registrazione dell'ECG preospedaliero mediante TM alla pPCI di 41 min (media) contro 1.34h nei soggetti che non hanno usufruito della diagnosi precoce in TM ($p<0.001$), con una riduzione relativa dei tempi del 56%: la riduzione relativa dei tempi è del 49% anche nelle zone distanti dai laboratori di emodinamica della rete²⁸. Grazie alla diagnosi preospedaliera in TM la percentuale di soggetti con tempi diagnosi-trattamento <1h salgono dal 29% al 69% in tali aree "distanti" ($p<0.001$, +138%) e dal 35% all'85% nell'intera popolazione osservata ($p<0.001$, +143%). In un altro registro danese su quasi 1500 pazienti con STEMI, i pazienti con triage preospedaliero in TM erano caratterizzati da tempi *door-to-balloon* di 83 min (mediana) contro i 103 min dei controlli ($p<0.001$): tempi al di sotto di 90 min erano raggiunti nel 61% dei soggetti del gruppo TM contro il 36% degli altri ($p<0.001$)²⁹. Con distanze di trasferimento probabilmente maggiori, in British Columbia il triage preospedaliero in TM è stato in grado di aumentare le percentuali di soggetti con *door-to-balloon* sotto i 90 min dal 9% all'80%³⁰. Dati dal registro nazionale statunitense sullo STEMI (oltre 50 000 pazienti) indicano tempi *door-to-balloon* di 94 min in caso di triage preospedaliero contro i 110 min dei controlli ($p<0.0001$)³¹.

Lo screening immediato con ECG preospedaliero può ridurre il tasso di falsi negativi in caso di STEMI con presentazione atipica³². Dal punto di vista clinico, inoltre, la valutazione precoce e il triage preospedaliero dei pazienti con STEMI mediante TM riducono il tempo *door-to-balloon*, la dimensione dell'area infartuale, la compromissione della frazione di eiezione conseguente all'infarto e la durata dell'ospedalizzazione³³. Il triage preospedaliero mediante TM è infatti in grado di impattare significativamente anche sull'endpoint mortalità. Una drammatica riduzione del 60% della mortalità precoce e tardiva associata all'uso dell'ECG preospedaliero mediante TM è stata osservata in registri sul trattamento dell'infarto miocardico acuto³⁰; il triage preospedaliero è pertanto risultato un predittore indipendente di sopravvivenza ad 1 anno (hazard ratio 0.37, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.18-0.75). Anche un modesto aumento della percentuale di soggetti con tempo *call-to-balloon* <90 min (28 vs 21%) è risultato associato in una consistente popolazione di quasi 290 000 pazienti ad una significativa riduzione della mortalità a 30 giorni (7.4 vs 8.2%) dei pazienti con sindrome coronarica acuta (STEMI e NSTEMI)³⁴.

Anche dati provenienti da metanalisi mostrano un rischio relativo di mortalità intraospedaliera per infarto miocardico acuto pari a 0.65 (IC 95% 0.42-0.99) in caso di diagnosi preospedaliera mediante TM rispetto al trattamento standard³⁵. Dati da una recente metanalisi su 14 studi randomizzati su circa 4400 pazienti con STEMI mostrano come il triage preospedaliero e il trasferimento diretto in emodinamica per pPCI siano associati ad una riduzione della mortalità a 30 giorni del 42% all'analisi multivariata³⁶.

Le attuali linee guida ESC raccomandano pertanto fortemente l'uso dell'ECG preospedaliero per la diagnosi precoce dello STEMI⁵. La rete per la pPCI dovrebbe essere organizzata su base regionale in modo tale da coordinare il trasporto del paziente con STEMI presso un Centro Hub nei tempi ottimali mediante l'istituzione di reti dedicate e la collaborazione tra ospedali e servizi di emergenza. L'uso dell'ECG preospedaliero mediante TM in un contesto di rete dedicata al trattamento

dello STEMI è stato già implementato in diverse zone d'Italia^{5,37,38} e nel mondo^{39,40}, con risultati ottimali e confrontabili con quelli degli studi osservazionali e randomizzati. In una rete provinciale italiana per il trattamento dello STEMI i tempi di trattamento erano significativamente ridotti nel gruppo diagnosi mediante TM rispetto ai controlli (148 ± 81 vs 262 ± 112 min; $p < 0.001$)⁴¹. La riduzione dei tempi di trattamento sembra condizionare significativamente la prognosi soprattutto nei soggetti con maggiore rischio di complicanze e in condizioni cliniche di maggiore instabilità, shock cardiogeno³⁹, maggiori comorbidità⁴², classe Killip più severa³⁷.

5. LA TELEMEDICINA NELLA GESTIONE DELLE RETI PER LE URGENZE CARDIOLOGICHE: LA SITUAZIONE ITALIANA

In Italia sono molteplici le esperienze di TM nella gestione delle urgenze cardiovascolari e sono incentrate soprattutto nella trasmissione dell'ECG a 12 derivazioni. Il Ministero della Salute ha istituito nel 2010 in seno al Consiglio Superiore della Sanità, un tavolo di lavoro per la TM con l'obiettivo di disporre di un modello di governance condivisa nel tentativo di armonizzare i modelli di applicazione⁴³. Il tavolo di lavoro si è avvalso della collaborazione di alcune regioni e ha dato impulso all'Osservatorio Nazionale e-Care⁴⁴, istituito già dal 2007. L'obiettivo dell'Osservatorio è stato quello di costruire la mappa delle reti e-Care per favorire lo scambio di buone pratiche e modelli organizzativi migliori e costituire un modello organizzativo nazionale. Ogni modello presente nel sistema viene descritto mediante una scheda standard nelle sue caratteristiche generali, nella tipologia di servizio, nell'ambito di applicazione, nello stato di avanzamento del progetto, nella tecnologia utilizzata e nell'ambito territoriale di competenza. Nella Tabella 2 sono riportati i progetti di TM orientati all'emergenza cardiovascolare, presenti nel sito www.onecare.cup2000.it. I progetti presenti sono organizzati su ambiti regionali o su aree vaste o locali, sostanzialmente su 4 tipi di modelli organizzativi mostrati nella Figura 1. Tutti i modelli di TM nell'ambito dell'emergenza hanno come soggetto Spoke, inviante l'ECG, il 118 e come soggetto Hub ricevente l'ECG, una Cardiologia/UTIC o una Centrale Operativa (CO) del 118. In un caso l'Hub è rappresentato da una struttura specifica di TM formata da cardiologi esperti nella refertazione ECG, staccata da una Cardiologia/UTIC. L'informazione successiva può percorrere differenti strade prima che venga fornita all'equipaggio del 118 la destinazione decisa. La differenza nel flusso informativo è generalmente legato alla tipologia di organizzazione regionale, o locale del modello in considerazione. Il modello regionale piemontese è il più complesso: l'ECG di un sospetto STEMI viene teletrasmesso dall'equipaggio di un'ambulanza del 118 alla CO del 118 di competenza territoriale. Qui avviene una seconda valutazione del tracciato che, se giudicato positivo per STEMI, viene inoltrato all'UTIC competente per territorio a prescindere dalla presenza di laboratorio di cateterismo cardiaco. Questa UTIC restituisce un responso telematico di conferma alla CO con l'indicazione per il percorso successivo che può essere l'invio nella stessa UTIC che ha risposto se questa è in possesso di un laboratorio di emodinamica o in caso contrario in altra UTIC questa volta Hub per l'esecuzione della pPCI⁴⁵. Il modello è attivo dal 2011 e presenta problemi relativi alla trasmissione dell'ECG da parte dell'equipaggio del 118: gli strumenti di trasmissione sono disgiunti dal defibrillatore

e devono essere portati in un altro zaino separato da quello usualmente necessario per il lavoro del personale. In molti casi la trasmissione veniva fatta quando l'equipaggio era ormai in viaggio verso il pronto soccorso, con un'attivazione della sala di emodinamica ritardata in media di 20 min (il tempo necessario per gestire un intervento al domicilio del malato e caricarlo in ambulanza). Per questi motivi si sono osservate forti resistenze nell'esecuzione della trasmissione dell'ECG a 12 derivazioni specie nelle zone urbane e sovente la richiesta di preparazione della sala di emodinamica viene eseguita dalla CO del 118 per via telefonica sulla base del referto del tracciato ECG eseguito dal personale che è intervenuto nel soccorso. Questa variante al modello porta quindi ad una quota non indifferente di attivazioni improprie della sala.

Il modello di telecardiologia regionale pugliese prevede invece la teletrasmissione dell'ECG a 12 derivazioni dallo Spoke rappresentato dal sistema del 118 regionale a una struttura di lettura dell'ECG centralizzata gestita da cardiologi esperti in elettrocardiografia, che fornisce di ritorno la diagnosi corretta, lasciando al 118 il compito di definire il successivo percorso di cura. Il supporto hardware per l'esecuzione dell'ECG a 12 derivazioni è estremamente leggero e maneggevole e si avvale per la teletrasmissione di un semplice telefonino portatile.

In reti locali costituite da territori afferenti ad un unico laboratorio di emodinamica h24/7 come per esempio nel territorio di Massa Carrara, i modelli sono decisamente più semplici e consistono nella teletrasmissione diretta dell'ECG a 12 derivazioni all'unica UTIC Hub del territorio che, dopo aver fatto diagnosi, definisce il successivo percorso di cura. Nelle aree vaste sono descritti modelli di complessità intermedia (doppia linea nera nella Figura 1). Nel sito ministeriale non sono purtroppo censite alcune importanti realtà italiane.

Una fotografia dettagliata della situazione generale italiana è data dall'esperienza del progetto IMA Web 1 e 2 sviluppati con il patrocinio del Gruppo Italiano Studi Emodinamici (GISE) e Stent for Life (SfL). Queste due survey condotte rispettivamente nei periodi 2006-2008 e 2012-2013, con il supporto del GISE e di SfL, hanno permesso di descrivere in modo dettagliato il trattamento dello STEMI in Italia. Dalla prima rilevazione⁴⁶ è emersa una notevole difformità nella gestione dell'infarto STEMI nelle differenti realtà italiane (Figura 2). Nella Figura 2 si evidenzia come nel 2009 nel territorio italiano, l'esecuzione dell'ECG preospedaliero fosse una pratica diffusa in circa il 71.6% dei casi di STEMI, con gravi carenze nell'Italia centrale, in Calabria e Sicilia. La teletrasmissione dell'ECG era una pratica diffusa solo nel 49.7% dei casi, concentrati nelle regioni del Nord-Est, in parti della Toscana, delle Marche del Piemonte, dell'Umbria e dell'Abruzzo. Nel Sud solo gran parte della Puglia mostrava nel 2009 un efficace progetto di teletrasmissione dell'ECG. Ad eccezione della Puglia che nel 2009 dichiarava di non possedere una rete per lo STEMI organizzata, in particolare per l'assenza di strumenti di rilevazione dell'attività o di laboratori di emodinamica h24/7 se non nella zona di Bari, tutte le regioni storicamente all'avanguardia nelle reti per lo STEMI hanno dichiarato di gestire il network mediante il precoce riconoscimento e la teletrasmissione dell'ECG (Figura 2). Alcune regioni come il Piemonte, il Veneto e praticamente tutto il Sud Italia non possedevano una rete per lo STEMI ben organizzata. In questo contesto in cui era palese che i sistemi sanitari regionali erogassero servizi pubblici altamente differenziati, si è inserita l'attività di GISE SfL con lo scopo

Tabella 2. Elenco dei progetti di telemedicina sull'emergenza-urgenza censiti nel sito del Ministero della Salute (www.onecare.cup2000.it).

Regione	Progetto	Ambito	Descrizione	Software	Connettività	Strumenti
Basilicata	TELESAL	Regione	Il progetto mira ad impiegare tecnologie di telecomunicazioni satellitari per migliorare o rendere possibili applicazioni e servizi di telemedicina.	Proprietario	Satellitare	No
	Rete cardiologica SCA	Regione	Evitare ricoveri impropri, trattamento farmacologico precoce dell'IMA, pPCI, trombolisi farmacologica, prevenzione dello scompenso cardiaco.	Proprietario	GSM	Lifepak 12 Medtronic
Campania	Sistema di telecardiologia in emergenza	Benevento	Attivazione della tele-refertazione per i pazienti con sospetto IMA, soccorsi presso i PSAUT e il PS e dalle postazioni mobili. L'obiettivo è eseguire un tracciato ECG standard (a 12 derivazioni) immediatamente, nel luogo stesso dove il paziente viene soccorso per un dolore toracico e trasmetterlo ad una Centrale specialistica, al fine di accertare nel modo più rapido un attacco cardiaco, consentire cure più tempestive e favorire il trasporto del malato nel centro più adeguato.	HL7	Linea telefonica fissa UMTS/GPRS	Monitor ECG defibrillatore
	Progetto per la diagnosi, trattamento precoce e trasporto assistito presso strutture specializzate del paziente con patologie cardiovascolari acute ai fini della riduzione della mortalità preospedaliera	Avellino	Trattamento precoce e trasporto assistito del paziente presso struttura specializzata ai fini della riduzione della mortalità preospedaliera, attraverso la lettura dell'ECG effettuato dal personale del 118 trasmesso alla Centrale presso UTIC del P.O. Ariano Irpino, per i successivi trattamenti terapeutici.	Standard ISO/UNI	Linea telefonica fissa	Non specificato
Emilia Romagna	Trasmissione telematica di ECG verso l'UTIC dell'A.O. di Reggio Emilia	Reggio Emilia	Nel 2005 sono state dotate tutte le automediche del sistema di trasmissione del referto ECG con 12 derivazioni per via telematica. Nel 2006 è stata implementata la dotazione della medesima tecnologia ai PS dei Presidi Ospedalieri della provincia. La stazione ricevente presso l'A.O. Arcispedale Santa Maria Nuova consente al cardiologo di guardia h24 presso l'ASMN di confermare la diagnosi di "IMA ST sopra" eleggibile alla pPCI. La possibilità di effettuare una diagnosi presso i punti di pronto soccorso sui Mezzi di Soccorso Avanzato dell'emergenza territoriale, confortata dalla second opinion dello specialista cardiologo, consentirà di ridurre i tempi di risposta terapeutica per quanto attiene all'effettuazione della pPCI.	Software proprietario	UMTS/GPRS	Lifepak 12 Medtronic
	Gestione emergenza extra-intraospedaliera	Forlì-Cesena	Ottimizzare secondo criteri di appropriatezza la diagnosi e il trattamento precoce dell'IMA.	Non specificato	UMTS/GPRS	Non specificato
Piemonte	S.C. Servizio emergenza sanitaria territoriale 118 Provincia di Alessandria	Regionale	Progetto Regionale attivo dal 3.1.2011: trasmissione di dati cardiologici per il progetto relativo allo STEMI. Il progetto prevede la trasmissione dell'ECG 12 derivazioni e della scheda clinica dei pazienti con STEMI dal domicilio alla CO 118 Provinciale e da questa all'UTIC. La finalità è quella dell'invio diretto dei pazienti con STEMI alle UTIC hub per PCI. Nella Provincia di Alessandria sono operative le 8 ambulanze di soccorso avanzato e l'eliambulanza, in tutta la Regione 74 ambulanze avanzate e 5 eliambulanze.	Si	UMTS/GPRS	Mobimed Ortivus

(segue)

Tabella 2. (continua)

Regione	Progetto	Ambito	Descrizione	Software	Connettività	Strumenti
Puglia	La telecardiologia per il 118 nella Regione Puglia	Regionale	Obiettivi: 1) riduzione dei tempi di diagnosi di gravi patologie cardiovascolari (es. IMA); 2) riorganizzazione del servizio 118. Descrizione: il progetto ha consentito l'avvio di un servizio in grado di eseguire un controllo ECG per via telematica mediante l'utilizzo combinato di un elettrocardiografo transtelefonico a 12 derivazioni standard, un telefono fisso o mobile, una Centrale di TLC presidiata da un team di cardiologi specialisti operativi h24 pronti in ogni momento a ricevere e refertare in tempo reale un ECG a 12 derivazioni standard.	HL7	Linea telefonica fissa UMTS/GPRS	CardioVox P12 (attualmente sostituito da sistema di registrazione e trasmissione digitale)
Sicilia	Telecardio SEA Project	Trapani, Isole Egadi, Pantelleria	Possibilità di diagnosi di IMA e/o di gestione delle emergenze aritmiche a domicilio, sulle ambulanze del 118 per essere indirizzati verso le emodinamiche per la pPCI, nei presidi territoriali di emergenza, nelle isole e zone montane isolate, a bordo di imbarcazioni, nelle carceri, negli aeroporti, negli stadi, ecc. Il progetto può essere esteso ad altri Stati dell'Area del Mediterraneo (Egitto, Libia, Tunisia, ecc.) nell'ottica dell'internazionalizzazione della sanità siciliana.	Scheda SVAMA	Non specificato	Sistema combinato di elettrocardiografo con trasmissione dati al server e gestione dati via client, ECG. Misuratore di pressione Pulsossimetro (permette la misurazione della saturazione di ossigeno e della frequenza cardiaca) Cardioversione, defibrillazione manuale e semiautomatica, pacing cardiaco
Toscana	Telelettura ECG in emergenza territoriale da parte della CO 118	ASL Firenze	Garantire una diagnosi ECG in loco al paziente soccorso da ambulanza infermieristica 118. Gli infermieri eseguono l'ECG, che viene poi trasmesso alla CO 118, dove l'esame viene refertato da personale medico.	HL7	Connessione banda larga	Non specificato
	Percorso diagnostico-terapeutico dell'infarto miocardico acuto	Massa Carrara	Percorso diagnostico-terapeutico per il trattamento in emergenza dei pazienti affetti da STEMI. Obiettivi: (a) aumentare il n. dei pazienti che giungono vivi in ospedale, (b) aumentare la percentuale di trattati con terapie di riperfusione, (c) accogliere in modo appropriato i pazienti con IMA nelle strutture UTIC, (d) iniziare il più rapidamente possibile il trattamento riperfusivo, (e) rendere disponibili trattamenti adeguati per tutti i pazienti, indipendentemente dal luogo dove viene formulata la diagnosi, (f) assicurare il trattamento interventistico ai pazienti a più alto rischio.	Standard SCP per il tracciato ECG da ambulanza	UMTS/GPRS	Non specificato
	STEMI: trattamento dolore toracico acuto non traumatico	Lucca	Il progetto consiste nella trasmissione alla CO 118 e all'UTIC dell'Ospedale Versilia del tracciato ECG a 12 derivazioni e dei parametri vitali rilevati sulle auto mediche/ambulanze utilizzando elettrocardio-defibrillatori muniti di trasmettitore dati. L'obiettivo è il riconoscimento dell'IMA per l'eventuale invio del paziente direttamente dal Territorio al Centro Specialistico di Emodinamica senza passaggio da PS.	Proprietario	Linea telefonica fissa UMTS/GPRS	Non specificato
	118 Cuore	Empoli	Trasmissione telefonica di ECG dall'abitazione del paziente all'UTIC.	HL7	UMTS/GPRS	Non specificato

(segue)

Tabella 2. (continua)

Regione	Progetto	Ambito	Descrizione	Software	Connettività	Strumenti
	Progetto pilota di teleconsulto su mezzo mobile	Prato	Testare la funzionalità di un sistema in grado di erogare: (a) Servizi di Emergenza in Mobilità, (b) Presidi Sanitari mobili e/o rilocabili in zone non servite dalle TLC Terrestri, (c) Telediagnosi, (d) Servizi di Assistenza a domicilio.	Standard per la sicurezza Standard XML DICOM HL7	Satellitare	Elettrocardiografo Video-camera
	Gestione telematica delle emergenze coronariche per l'attuazione preospedaliera della trombolisi sistemica	Pistoia	Potenziamento della diagnostica preospedaliera delle emergenze coronariche acute con la trasmissione dell'ECG all'UTIC di pertinenza e l'attivazione immediata del protocollo operativo per la trombolisi sistemica anche in ambito extraospedaliero.	Non specificato	UMTS/GPRS	Non specificato
	Collegamento Auto Medica 118-CO	Siena	Obiettivo: collegare la CO 118 alle auto mediche in multicanale in modo da avere un canale di teleconsulto con il medico di Centrale. Il progetto è in collaborazione con Università di Siena e spinoff T4all. Il progetto prevede l'utilizzo di un sistema multicanale per il collegamento tra un'unità centrale.	Standard per la sicurezza Standard XML DICOM HL7	UMTS/GPRS Connessione a larga banda fissa Bluetooth	Defibrillatore/ monitor parametri vitali, elettrocardiografo, router multicanale, pc
Umbria	Trattamento Ottimale della Sindrome Coronarica Acuta (TOSCA)	ASL 2 Umbria	Il Protocollo TOSCA consiste nel teleconsulto cardiologico tra medici dell'emergenza dell'AUSL 2 dell'Umbria e cardiologi dell'UTIC dell'A.O. di Perugia in caso di sospetto IMA. In pratica, i medici di PS/118 dell'AUSL 2 dell'Umbria, qualora sospettino un infarto in un paziente che abbia raggiunto con mezzi propri il PS oppure sia stato soccorso nel territorio, effettuano un ECG e lo inviano per via telematica all'UTIC dell'A.O. di Perugia. Il cardiologo dell'UTIC esamina l'ECG e concorda telefonicamente con il medico dell'emergenza il trattamento più appropriato.	Non specificato	UMTS/GPRS	Non specificato
Valle d'Aosta	Partout Sanità - E-refuge	Regionale	Il progetto si propone di dotare i Rifugi Alpini della Regione di un sistema di trasmissione dati e immagini corredato da una minima dotazione tecnologica sanitaria che permetta il teleconsulto con un centro risponditore qualificato (PS/118, Cardiologia/UTIC) in caso di malore o incidente.	Non specificato	UMTS/GPRS Bluetooth	Non specificato
	Partout Sanità – video/telepresenza	Regionale	Il progetto si propone di creare una rete di esecuzione, trasmissione in tempo reale e archiviazione di riprese attraverso videocamere portatili e fisse che permetta la valutazione continua da parte di un centro risponditore qualificato (CO 118/CO unica), della scena dove operano i soccorritori al fine di meglio rispondere alle necessità organizzative e di impiego delle risorse dettate dall'evento di emergenza in atto.	DICOM HL7	UTMS/GPRS	Non specificato
	STEMI	Regionale	Il progetto si propone di creare una rete di esecuzione, trasmissione in tempo reale referatazione e archiviazione di ECG di pazienti con STEMI.	Mortara	Non specificato	Defibrillatore con monitor ECG, saturazione, CO ₂ , ecc.

CO, Centrale Operativa; IMA, infarto miocardico acuto; pPCI, angioplastica primaria; PS, pronto soccorso; STEMI, infarto miocardico con sopraelevamento del tratto ST; TLC, telecardiologia; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

di sensibilizzare i sistemi politici regionali a collaborare con le associazioni di cardiologi per strutturare migliori reti per lo STEMI per rendere più uniforme il Sistema Sanitario Nazionale. L'opera è stata concentrata su 6 regioni italiane particolarmente carenti (Piemonte, Veneto, Campania, Sicilia, Calabria e Puglia) con l'obiettivo di favorire la diagnosi precoce di STEMI e l'aumento del flusso di pazienti con STEMI

verso i laboratori di emodinamica h24/7, nei tempi più rapidi possibili, mediante l'integrazione delle risorse disponibili. La rilevazione IMA Web 2 (2012-2013), i cui risultati non ancora pubblicati sono stati resi noti al congresso GISE 2014, ha mostrato che l'esecuzione degli ECG a 12 derivazioni sul territorio sia passata dal 71.6% della prima rilevazione del 2006-2008 al 79.9% della rilevazione attuale e che la quota

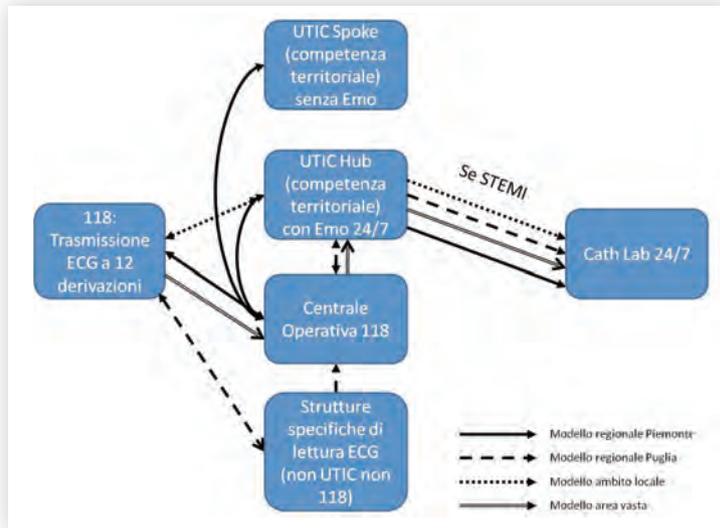


Figura 1. Schema dei modelli di telemedicina nell'urgenza cardiologica censiti nel sito www.onecare.2000cup.it.
Emo, emodinamica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

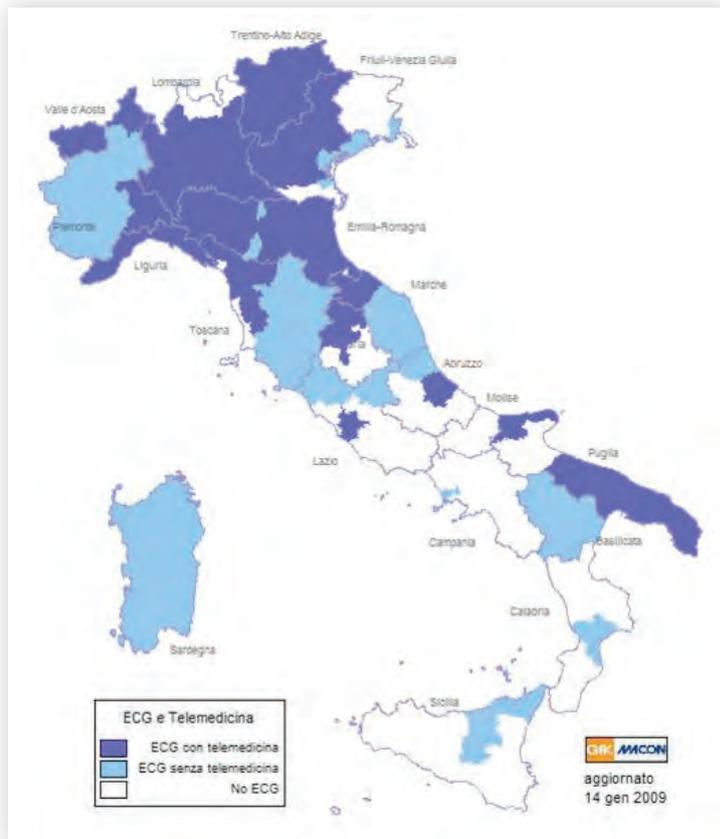


Figura 2. Distribuzione della trasmissione dell'ECG a 12 derivazioni nel territorio italiano secondo la rilevazione IMA Web 1 nel periodo 2006-2009.

di ECG teletrasmessi sia passata dal 49.7% al 67.4%. Inoltre, cosa più importante, il percorso *fast-track* del paziente STEMI dal territorio direttamente in sala di emodinamica senza sosta al pronto soccorso è passato dal 42.6% del pe-

riodo 2006-2008 al 79.6% del periodo 2012-2013 (Figura 3). Questo incremento, secondo l'interpretazione degli autori, è dovuto ad un aumento del numero di ECG eseguiti sul territorio e teletrasmessi⁴⁶.

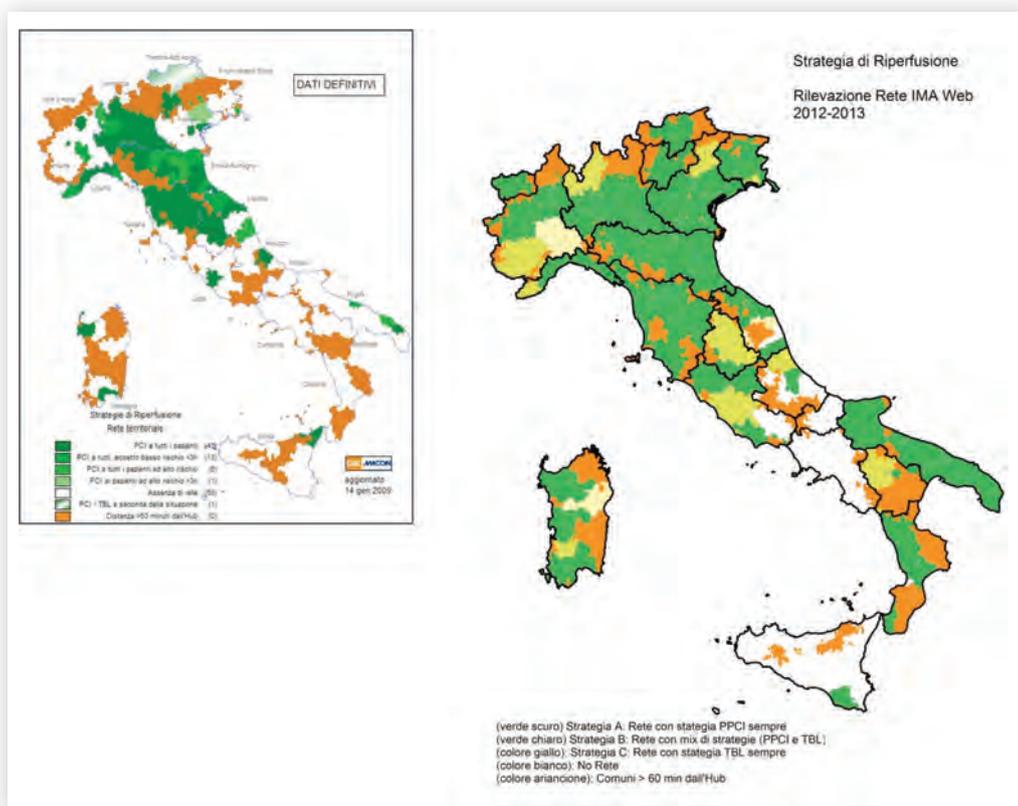


Figura 3. Strategie di riperfusione in Italia secondo la rilevazione IMA Web nel periodo 2006-2009 (a sinistra) e 2012-2013 (a destra).

Per gentile concessione del Dr. Leonardo De Luca.
PPCI, angioplastica primaria; TBL, trombolisi.

In tutti i modelli considerati, il riconoscimento dello STEMI mediante un ECG preospedaliero e la trasmissione telematica con l'attivazione precoce della sala di emodinamica sono una competenza degli equipaggi del 118. La sensibilità e la specificità della corretta interpretazione dell'ECG dello STEMI sono stati oggetto di studi di efficacia. In una serie continua di 3 anni di osservazioni che ha coinvolto laboratori statunitensi di elevato volume di STEMI, è stato osservato che nel 36% dei casi l'attivazione dell'emodinamica era impropria soprattutto in caso di ipertrofia ventricolare sinistra⁴⁷. Dati non ancora pubblicati della regione Piemonte hanno valutato la sensibilità e la specificità del personale medico del 118 nel riconoscere l'ECG di uno STEMI in una serie continua di teletrasmissioni di ECG in una survey di 4 mesi eseguita nel 2011. Nel modello piemontese l'ECG dello STEMI dovrebbe essere riconosciuto dal personale dell'ambulanza e inviato alla CO del 118 che effettua un'ulteriore valutazione prima di inoltrare l'ECG all'UTIC. Il valore predittivo positivo della lettura da parte del personale dell'ambulanza era del 25% mentre la sensibilità e la specificità del riconoscimento dello STEMI da parte del personale della CO del 118 erano rispettivamente del 75% e 50%. Gli errori più comuni erano rappresentati dagli ECG cosiddetti confondenti (blocco di branca sinistra o pacing con criteri di Sgarbossa, STEMI con sottoslivellamento del tratto ST in anteriore ma che rappresentano STEMI posteriori, ECG con sopralslivellamento del tratto ST in aVR con tratto ST diffusamente sottoslivellato in infero-laterale).

6. PROFILI PROFESSIONALI E MODELLI ORGANIZZATIVI: DISPOSITIVI DI TRASMISSIONE E RICEZIONE

In questi anni, il concetto di rete come "gruppi di professionisti che lavorano in modo coordinato, senza vincoli professionali e organizzativi, per garantire un'equa fornitura di servizi efficaci di elevata qualità"⁴⁸ si è progressivamente diffuso e consolidato nei sistemi sanitari, acquisendo sempre più le caratteristiche di modello organizzativo efficace nell'affrontare e fornire soluzioni al problema della gestione ottimale del paziente complesso. Per la capacità di governo e di connessione, la rete si è recentemente dimostrata come un'opportunità, grazie all'evoluzione dei sistemi informatici clinici utilizzabili anche in via remota, per riorganizzare il sistema di cure in una visione integrata dell'offerta, capace di valorizzare l'interdisciplinarietà dell'azione dei professionisti⁴⁹⁻⁵¹.

Per questi motivi, oggi, il modello della rete, che integra i sistemi territoriali di intervento di emergenza-urgenza con ospedali a diversa complessità assistenziale, rappresenta ancor più lo standard di cura per il trattamento delle patologie acute tempo-dipendenti, in quanto è in grado di garantire pari opportunità di accesso alle procedure, utilizzando strategie diagnostico-terapeutiche condivise e modulate sia sul profilo di rischio del paziente sia sulle risorse strutturali e logistiche disponibili.

Nell'emergenza-urgenza cardiologica viene rappresentata solo la prima tappa di un percorso di sviluppo della rete cardiologica come "luogo" di effettiva integrazione ospeda-

le-territorio, capace di comprendere, attraverso l'acquisizione di diverse competenze e profili professionali, anche il trattamento delle patologie cardiache dopo la loro stabilizzazione, in un'ottica di approccio integrato e multidisciplinare.

Il presente documento ha l'intento di descrivere un sistema-modello di TM che persegue e realizza gli obiettivi previsti dal modello di rete con un approccio, quindi, innovativo ai modelli organizzativi più evoluti provenienti dalle più recenti acquisizioni logistico-informatico-operative della ricerca.

A fronte di una diffusa implementazione della rete per lo STEMI, persistono una serie di problemi che richiedono azioni di miglioramento in termini di "manutenzione" della rete, omogeneizzazione e facilitazione dei percorsi. Nonostante l'implementazione di sistemi informativi aziendali di reti a connettività veloce, esistono criticità ancora attuali che prevalentemente sono rappresentate da:

- attuazione ancora subottimale dei percorsi *fast-track* (118 - laboratorio di emodinamica);
- tempistica migliorabile tra primo contatto medico e arrivo nel laboratorio di emodinamica;
- ritardi per i trasporti all'Hub dei pazienti con STEMI che si presentano nei pronti soccorso Spoke.

Si rivela necessario estendere la rete ad altre patologie tempo-dipendenti come le SCA-NSTE, le sindromi aortiche acute, l'arresto cardiaco extraospedaliero e l'insufficienza cardiaca acuta grave.

A supporto di quanto sopra riportato, si sottolinea che la nuova frontiera della TM nella rete per le emergenze-urgenze cardiologiche intende perseguire le seguenti finalità:

- individuare e implementare i requisiti clinici e organizzativi ritenuti essenziali a garanzia della qualità dell'assistenza assicurata dalla rete, anche ai fini delle possibili ricadute per ogni sistema regionale di accreditamento;
- definire gli strumenti per il monitoraggio e il miglioramento delle performance di rete;
- ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti con specifiche patologie acute cardiovascolari, favorendone la diagnosi precoce a distanza con l'utilizzo dei sistemi digitali di teletrasmissione ECG a distanza e teleconsulto con i centri Hub;

- razionalizzare l'impiego delle risorse evitando duplicazioni di servizi e garantendo il rispetto dei principi di inclusività e vocazioni distintive delle strutture;
- favorire lo sviluppo e il mantenimento della "clinical competence" in un quadro di adeguamento dei volumi di attività per operatore e struttura equivalenti alle soglie minime definite da standard di letteratura;
- promuovere un sistema di governo della rete cardiologica, che integri la dimensione aziendale con la visione sistemica sovraaziendale richiesta dalla natura dei problemi assistenziali affrontati e dalle caratteristiche dei servizi coinvolti;
- estendere l'attività di rete ad altre condizioni cardiovascolari urgenti come le SCA-NSTE, le sindromi aortiche acute, l'arresto cardiaco e l'insufficienza cardiaca acuta.

7. MODELLI ORGANIZZATIVI: STATO DELL'ARTE E APPLICAZIONI EVOLUTE IN TELEMEDICINA

7.1 Infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST

7.1.1 Raccomandazioni clinico-strumentali-organizzative

- Promuovere l'accesso all'Hub con allertamento del 118.
- Accertare la diagnosi e avviare il percorso di trattamento nei pazienti sul territorio: esecuzione e teletrasmissione del tracciato ECG a 12 derivazioni all'UTIC Hub/Control Room di riferimento con ricezione di conferma della diagnosi "corretta". L'esecuzione dell'ECG è preferibile con dispositivo digitale (Tabelle 3 e 4).
- Assicurare l'accesso al laboratorio di emodinamica del Centro Hub possibilmente con modalità *fast-track* evitando il passaggio in pronto soccorso o in UTIC.
- Garantire il trattamento ottimale extraospedaliero farmacologico e non, per gli equipaggi operanti in aree molto distanti dai Centri Hub di riferimento.
- Garantire una diagnosi corretta e tempestiva di STEMI in pronto soccorso: effettuazione seriata di tracciati ECG a 12 derivazioni, condivisione telematica automatica della diagnosi e del trattamento con il cardiologo dell'UTIC.
- Assicurare presa in carico e attivazione immediata del trasporto primario all'Hub del paziente con STEMI giunto con mezzi propri al pronto soccorso Spoke.

Tabella 3. Moduli di gestione, amministrazione e servizio del sistema.

	Sicurezza e Log
	È un modulo che include tutte le funzioni di sicurezza applicativa quali l'autenticazione e la profilazione degli utenti, e le funzioni di tracing e log degli accessi e delle attività effettuate dagli utenti.
requisiti	Sistema di autorizzazione tramite profilazione utente e definizione di distinti privilegi per profilo (come descritto in Capitolato).
	Configurazione e Codifiche
	È un modulo che raccoglie tutte le funzioni di gestione delle tabelle di codifica e delle anagrafi necessarie al funzionamento del sistema applicativo.
requisiti	
	Reporting
	È un componente di disegno, esecuzione e pubblicazione dei report (sia standard sia personalizzati) utilizzato dai moduli di processo del sistema applicativo
requisiti	

Tabella 4. Moduli di processo.

	Gestore di Processo (Workflow di Processo)
	<p>È il modulo di coordinamento e cooperazione degli altri moduli, che implementa il workflow del processo applicando le logiche di indirizzamento (delle richieste di refertazione e di trasporto del paziente) in base alle competenze delle centrali cardiologiche e delle centrali operative territoriali. Include anche il layer di cooperazione applicativa con i sistemi esterni.</p> <p>Disponibilità di un'apposita logica applicativa atta a determinare la Centrale Cardiologica di destinazione della richiesta di refertazione e la Centrale Operativa territorialmente competente (come descritto in Capitolato).</p> <p>Funzione di re-indirizzamento delle richieste di refertazione, con attivazione del sistema di alert, nel caso di errore di trasmissione della richiesta alla Centrale Cardiologica competente (come descritto in Capitolato).</p> <p>Possibilità di interfacciamento con sistemi esterni tramite protocollo standard HL7</p>
	Gestione dell'Intervento in Emergenza Cardiologica
requisiti	<p>È il modulo che contiene le funzioni dedicate al personale di emergenza sanitaria. Permette la raccolta di tutti i dati necessari per la successiva valutazione, inclusi i dati strumentali tramite 2 componenti di gestione ed interfacciamento dell'elettrocardiografo/monitor defibrillatore. Associa i dati al codice 118.</p> <p>Capacità di acquisizione del tracciato ECG e del codice 118 trasmessi in modalità wireless dagli elettrocardiografi/monitor defibrillatori inclusi nella fornitura oggetto del presente appalto (come descritto in Capitolato).</p>
	Repository dei Dati e dei Referti
requisiti	<p>È il modulo di gestione dei dati e dei documenti raccolti o prodotti durante il processo. Permette la memorizzazione, classificazione, ricerca e pubblicazione dei dati e dei documenti, utilizzando i criteri di competenza e di profilazione, precedentemente configurati, per regolare l'accesso da parte degli utenti.</p> <p>Capacità di archiviazione e gestione in linea di almeno 1 000 000 di tracciati ECG in alta definizione su almeno 12 derivazioni.</p> <p>Funzione di visualizzazione e stampa del tracciato ECG e del relativo referto sui sistemi client delle Centrali Cardiologiche e Centrali Operative Territoriali (come descritto in Capitolato).</p> <p>Archiviazione digitale del referto e del tracciato ECG (come descritto in Capitolato).</p> <p>Possibilità di archiviare più tracciati ECG (con i relativi referti) relativi allo stesso evento di soccorso (ossia, stesso Codice 118).</p> <p>Possibilità di ricercare in archivio il tracciato ECG e i relativi referti in funzione del Codice 118.</p>
	Dashboard di Refertazione ed Analisi
requisiti	<p>È il framework in cui sono accessibili le funzioni ed i componenti dedicati all'analisi dei dati clinici e alla produzione del documento di referto firmato digitalmente. Gestisce le liste di lavoro della Centrale Cardiologica ed effettua la segnalazione di allarme. Utilizza dei componenti dedicati per l'analisi ECG, la firma, il reporting.</p> <p>Possibilità di refertazione da più stazioni simultaneamente.</p> <p>Possibilità di elaborare ECG per adulti.</p> <p>Possibilità di elaborare ECG pediatrici.</p> <p>Disponibilità di un sistema di allarme che avvisi la Centrale Cardiologica competente dell'arrivo di un ECG da refertare (come descritto in Capitolato)</p> <p>Disattivazione del sistema di alert con la presa in carico della richiesta di refertazione da parte della Centrale Cardiologica competente; possibilità di generare il referto con tracciamento della data e ora di ricevimento della richiesta e della data e ora di presa in carico (come descritto in Capitolato).</p> <p>Apponibilità della firma digitale o elettronica qualificata al referto.</p> <p>Gestione degli stati dei referti: "in attesa di lavorazione"; "in lavorazione" o "lavorazione terminata" (come descritto in Capitolato).</p> <p>Output dati in formato DICOM, XML, PDF</p>
Sono comuni a tutti i moduli e quindi caratteristiche del sistema, la conformità ai seguenti requisiti:	
requisiti	<p>Architettura web-based: accessibilità all'applicazione via web, tramite i principali browser di mercato (come descritto in Capitolato).</p> <p>RM.L1. SUR.12 Scaricabilità online di eventuali applicazioni accessorie di configurazione del computer remoto (come descritto in Capitolato)</p>
	Clinical Decision Support System
requisiti	<p>Il CDSS si occupa, a fronte dell'acquisizione e dell'analisi di dati anamnestici, vitali e strumentali del paziente, di suggerire attività, percorsi terapeutici ed informazioni secondo protocolli e letteratura riconosciuti e validati a livello internazionale, sia per l'Operatore della Rete di Emergenza sia per il Cardiologo refertante, discriminando precocemente i casi di STEMI/NSTEMI, anche al fine di suggerire trasferimenti di competenza tra COT in base alla diagnosi e alla specializzazione cardiologica della COT.</p>

COT, Centrale Operativa Territoriale; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

- Assicurare preferenzialmente il ricovero in ambiente cardiologico.
- Facilitare e promuovere i trasferimenti interospedalieri con modalità il più possibile omogenee sul territorio regionale.
- Garantire una prescrizione farmacologica appropriata alla dimissione/domicilio.
- Pianificare il follow-up nella lettera di dimissione.

7.1.2 ECG e diagnosi clinica di infarto miocardico acuto sul territorio

È necessario che il sistema 118:

- disponga di personale in grado di effettuare un tracciato ECG a 12 derivazioni;
- concordi sempre e venga automaticamente prevista la destinazione telematica del tracciato con la rete cardiologica di Area Vasta, in funzione dei diversi quadri clinici ed ECG (STEMI, NSTEMI, post-arresto cardiaco, tachiaritmie, bradiaritmie) e della capacità di risposta dei diversi nodi della rete (Cardiologia, UTIC, laboratorio di emodinamica). La trasmissione del tracciato e la comunicazione dei dati clinici e anamnestici rilevati sul posto consentono al cardiologo di poter confermare la diagnosi e condividere l'approccio terapeutico anche sulla base della scelta della destinazione del paziente^{25,39,52-55};
- in caso di diagnosi dubbia ma con fondato sospetto di STEMI o sindrome equivalente (dolore tipico e persistente senza evidente sopraslivellamento del tratto ST oppure dolore atipico e ST borderline), di regola viene concordato il trasporto diretto in emodinamica per una coronarografia diagnostica.

7.1.3 Centri di riferimento e percorsi diretti

I protocolli di rete di Area Vasta devono individuare le UTIC di riferimento con cui gli operatori del 118 concordano la gestione dei pazienti, condividendo la destinazione soprattutto

di quelli con sospetta/dubbia sindrome coronarica acuta. Il servizio di emergenza territoriale del 118 può garantire così il trasporto diretto del paziente con diagnosi o fondato sospetto di STEMI dal territorio alla sala di emodinamica di riferimento, evitando il passaggio sia dal pronto soccorso dell'ospedale di riferimento territoriale sia dal pronto soccorso del Centro Hub.

La logica con cui il sistema di emergenza eroga la risposta tempo-dipendente in caso di diagnosi di STEMI trova applicazione anche nel caso di presentazione spontanea del paziente al pronto soccorso di un Centro Spoke, così come per pazienti già degenti in reparti cardiologici o non cardiologici dell'ospedale Spoke.

Gli accordi tra sistemi 118, ospedali Spoke e Hub, compresi i diversi punti della rete cardiologica, devono contemplare l'esplicitazione dei tempi di effettuazione, dei mezzi e delle figure professionali per l'assistenza in itinere. Il sistema di TM è in grado di effettuare il *tracking* di ogni fase del processo decisionale legato al singolo evento.

7.1.4 Pronto soccorso

La presentazione diretta al pronto soccorso più vicino con mezzi propri rappresenta la seconda possibilità di ingresso in rete dei pazienti con infarto miocardico acuto che non hanno allertato il 118. Nel pronto soccorso degli ospedali Spoke, il sistema-modello di TM prevede automaticamente il rapido trasferimento all'ospedale Hub di riferimento geo-posizionato (attivando per questo trasporto il 118) (Figura 4, Tabella 5).

7.1.5 Laboratorio di emodinamica

Il laboratorio di emodinamica (Tabella 6) rappresenta un punto cruciale nei percorsi diagnostico-terapeutici in quanto servizio presso il quale viene erogata la pPCI, principale e in alcuni casi esclusiva modalità di rivascolarizzazione coronarica, altamente efficace nell'assicurare un'adeguata riperfusione nella quasi totalità dei casi di infarto miocardico (Tabella 4). L'emo-

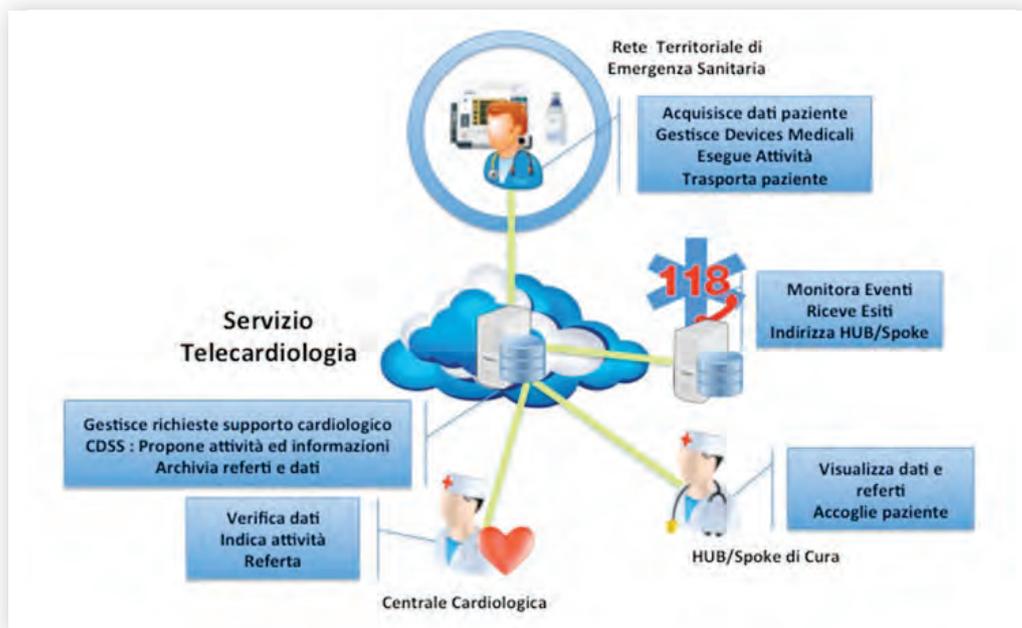


Figura 4. Modello organizzativo di un servizio di telecardiologia per le urgenze. CDSS, Sistema Clinico di Supporto alle Decisioni.

Tabella 5. La telecardiologia e il pronto soccorso dei Centri Hub e Spoke.

- Protocolli operativi di telecardiologia e competenze necessari per la rete.
- Protocolli di *fast-track* che prevedano un ECG diagnostico entro 10 min dalla presentazione dei pazienti con sospetto STEMI.
- Evitare esami diagnostici supplementari non indispensabili per non ritardare il trattamento ripercussivo.
- Attivazione immediata del trasporto del paziente con STEMI al laboratorio di emodinamica con trasporto primario da 118 o con mezzi propri subito operativi.

STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Tabella 6. La telemedicina e i laboratori di emodinamica dei Centri Hub.

- Strumentazioni, caratteristiche operative e competenze necessarie per la rete informatica di telemedicina (credenziali secondo i protocolli di sicurezza accreditati).
- Operatività h24 garantita dalla reperibilità di personale medico, infermieristico e tecnico.
- Competenza degli operatori: almeno 75 angioplastiche coronariche all'anno.
- Abituale utilizzo dell'accesso radiale.

dinamica del centro Hub deve offrire una disponibilità h24 e avere una dotazione strumentale e di personale adeguata nel rispetto dei criteri regionali di accreditamento e delle indicazioni dei documenti nazionali di consenso⁵⁶ e possedere gli accessi al sistema-modello di TM con le credenziali di profilo accreditate. L'équipe del laboratorio di emodinamica di riferimento è allertata automaticamente dal sistema-modello di TM appena posta la diagnosi di infarto miocardico, quando si decida per la strategia ripercussiva mediante PCI (direttamente o mediante chiamata del medico di guardia UTIC).

I parametri indicati come standard di attività in questo paragrafo sono monitorati attraverso indicatori desunti da flussi amministrativi o database clinici già operanti in ambito emodinamico. È, inoltre, auspicabile che tali parametri, declinati opportunamente nell'ambito della normativa di riferimento, possano configurarsi come elementi utili alla programmazione regionale in quanto valori soglia di attività indicativi di qualità delle cure.

7.1.6 Unità di terapia intensiva cardiologica

Le UTIC dei centri Hub devono gestire l'assistenza ai pazienti con STEMI dopo il trattamento con pPCI, in attesa dell'attivazione del laboratorio di emodinamica (chiamata dell'emodinamista reperibile in caso di arrivo notturno o festivo), oltre a coloro per i quali non è stato possibile effettuare il trattamento ripercussivo con PCI (arrivo tardivo, rifiuto del paziente, controindicazioni alla terapia anticoagulante e antiaggregante, mancanza di accessi, ecc.).

7.2 Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e angina instabile

7.2.1 Raccomandazioni clinico-organizzative

- Il sistema-modello di TM deve monitorare e assicurare preferenzialmente, ma da protocollo automatico, il ricovero in ambiente cardiologico.

- Assicurare al paziente con SCA-NSTE e rischio moderato di eventi ischemici l'esecuzione di una coronarografia entro 72h dalla presentazione in ospedale.
- Assicurare al paziente con SCA-NSTE e rischio alto di eventi ischemici l'esecuzione di una coronarografia entro 24h dalla presentazione in ospedale.
- Facilitare e promuovere i trasferimenti interospedalieri.

7.3 Indicatori e standard di riferimento misurabili con un sistema avanzato di telemedicina

L'elenco che segue rappresenta l'insieme degli indicatori e degli standard di riferimento che serviranno come riferimento per le valutazioni delle performance delle strutture sanitarie e la pianificazione di eventuali *audit* e azioni correttive. Il sistema-modello di TM registra e analizza automaticamente gli indicatori.

7.3.1 Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST

1. Pazienti "riperfusi"/pazienti con STEMI.
2. pPCI/trombolisi.
3. pPCI <120 min.
4. pPCI/pazienti in shock.
5. Tempi di diagnosi e trattamento (inizio dolore/ECG/riperfusion).
6. Pazienti soccorsi dal 118/pazienti presentatisi al pronto soccorso.
7. Falsi positivi inviati dal 118 in emodinamica.
8. Falsi negativi inviati dal 118 in pronto soccorso.
9. Reparto di degenza (UTIC/Rianimazione/altro).
10. Durata della degenza.
11. Mortalità intraospedaliera.
12. Mortalità a 30 giorni.

7.3.2 Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST

1. Numero casi di SCA-NSTE e tasso di ospedalizzazione standardizzato per 100 000 abitanti.
2. Pazienti trattati con PCI entro 3 giorni rispetto al totale dei pazienti SCA-NSTE (>70%).
3. Pazienti con SCA-NSTE ricoverati in Spoke e mai inviati ad Hub (<25%).
4. Pazienti con SCA-NSTE ammessi in Spoke, re-inviati a uno Spoke (post-acute) dopo un passaggio in Hub (>95%).
5. Pazienti con SCA-NSTE ammessi in reparto cardiologico (>90%).
6. Durata della degenza in UTIC e intero ricovero (2 e 7 giorni).
7. Corretta stesura della lettera di dimissione (>90%):
8. a. inquadramento clinico-prognostico con indicazioni su attività e qualità di vita,
9. b. programmazione di controlli ambulatoriali,
10. c. terapia farmacologica (antiaggreganti, betabloccanti, ACE-inibitori e statine).
11. Prescrizione farmacologica alla dimissione (antiaggreganti, betabloccanti, ACE-inibitori e statine).
12. Mortalità intraospedaliera stabilimento/Cardiologia (<8% e <4% rispettivamente).
13. Mortalità a 30 giorni.

7.4 Gestione della sicurezza

Il modulo di sicurezza generalmente riporta un diffuso modello identificato dalla tripla A, ovvero il modello AAA – Autenticazione, Autorizzazione and Accounting.

La Figura 4 illustra il modello frequentemente utilizzato di servizio di telecardiologia nell'emergenza-urgenza con le funzionalità richieste a un sistema informativo moderno per la gestione di un Servizio di Telecardiologia. Il personale della rete territoriale di emergenza sanitaria acquisisce i dati anagrafici e clinici del paziente e gestisce i dispositivi medici (elettrocardiografo portatile/defibrillatore) al fine di permettere ai cardiologi in Centrale Cardiologica di refertare l'ECG ed eseguire una diagnosi. Grazie al monitoraggio eventi e al loro esito la CO 118 indirizza il personale della rete territoriale nell'esecuzione di eventuale trasporto del paziente al centro Hub/Spoke dove i sanitari visualizzano dati e referti ECG e accolgono il paziente. Il Sistema Unico Regionale (SUR) al quale fanno riferimento la CO 118 e il Servizio di Telecardiologia ha il compito di erogare i servizi applicativi a tutti gli attori e di mediare le comunicazioni tra di essi. In particolare il SUR deve indirizzare le richieste di refertazione verso la Centrale Cardiologica di competenza e indirizzare il dato paziente verso la Centrale Operativa Territoriale di competenza. L'identificazione del caso gestito è fondata generalmente sul Codice Univoco 118 assegnato dal servizio di emergenza.

All'interno del Servizio di Telecardiologia, importante appare in prospettiva la funzione innovativa di un CDSS (Sistema Clinico di Supporto alle Decisioni) sia in fase di intervento in emergenza sia in fase di valutazione. Il CDSS, tramite strumenti di linee guida e gestione del *workflow* clinico, potrebbe aiutare il personale della rete territoriale a ridurre gli errori e a codificare l'esito dell'evento nel minor tempo possibile.

8. CARATTERISTICHE OTTIMALI PER LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE

Per la Normativa IEC il segnale ECG diagnostico deve essere acquisito con banda passante equivalente a 0.05-150 Hz per le diagnosi di ischemia, infarto, e di tante altre patologie, rilevabili purché sia rispettata la qualità del segnale elettrico. Tutti gli ECG dovrebbero seguire le linee guida per la standardizzazione dell'ECG⁸⁷ ed essere conformi ai requisiti di elettrocardiografia diagnostica a 12 derivazioni reali non ricostruite con banda passante da almeno 0.05 Hz fino a 150 Hz.

9. LA FORMAZIONE

La TM applicata all'ambito delle malattie cardiovascolari richiede competenze specialistiche che spesso non fanno parte del *know-how* dei cardiologi clinici. Si rende pertanto necessaria la formazione di un grande numero di figure specialistiche, al fine di consentire una loro presenza capillare sul territorio. È necessario pertanto rimodulare l'offerta formativa, concentrando le competenze dei soggetti "periferici" verso un contenuto tecnico-esecutivo, piuttosto che verso il più complesso bagaglio esperienziale richiesto a chi interpreta un dato. Sebbene questo determini un contenimento dei costi legati alla formazione, resta pur sempre necessaria una formazione specifica sia per le figure tecniche che per gli specialisti che devono dedicarsi a "tele-interpretare" i dati strumentali.

L'attuale impianto normativo italiano appare ancora non completamente adeguato all'utilizzo sempre più diffuso di strumenti di TM; ciò ha permesso lo sviluppo, nel campo dell'emergenza, quasi esclusivamente della tele-refertazione ECG. Per tale ragione, in alcuni contesti legati in particolare ai

servizi di emergenza territoriale, l'ECG viene utilizzato come strumento di triage avanzato, con la raccomandazione di ripetere una registrazione a 12 derivazioni standard all'arrivo in ospedale.

Si noti che sono in atto da alcuni anni in Italia piccole esperienze pilota che stanno testando la fattibilità di usare in tempo reale strumenti più complessi come l'ecocardiografia e il monitoraggio in continuo; tuttavia queste realtà rimangono ad oggi confinate a contesti formativi già molto strutturati e si scontrano anche con difficoltà tecnologiche non del tutto risolte, come la larghezza della banda dati di cui i frame ecografici necessitano per essere trasmessi in tempo reale.

Concentriamoci pertanto su quello che è l'ambito applicativo maggiormente diffuso nel campo dell'emergenza, ovvero la trasmissione dal territorio di ECG a 12 derivazioni standard in tempo reale per la refertazione specialistica in tele-consulenza.

La differente esigenza formativa in merito alla tele-registrazione e alla tele-refertazione di tracciati ECG dipende fondamentalmente dal soggetto cui essa si rivolge.

A partire dalla pubblicazione delle linee guida ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) del 2010 è stata infatti codificata la possibilità da parte di operatori laici adeguatamente formati di accedere a sistemi di tele-registrazione ECG⁵⁸. In questa specifica situazione, trattandosi di personale non sanitario o sanitario non medico, la formazione deve essere rivolta a garantire l'esecuzione di una registrazione massimamente standardizzata, in cui la posizione degli elettrodi periferici e precordiali sia determinata mediante l'utilizzo di punti di repere anatomici e la registrazione avvenga secondo pre-impostazioni dell'apparecchio che non inficino l'interpretazione del tracciato (non dovrebbero infatti essere messi filtri in frequenza mantenendo lo standard diagnostico 0.05-150 Hz; è inoltre auspicabile che le apparecchiature siano autonome nell'alimentazione per evitare il disturbo a 50 Hz della rete elettrica).

Molti dei dispositivi disponibili sul mercato garantiscono un buon rapporto tra economicità, resistenza ed accuratezza, e la maggior parte di essi permette anche una interpretazione automatica in linea con le convenzioni esistenti con buona specificità⁵⁹. Appare comunque sconsigliato incoraggiare l'utilizzo della sola interpretazione automatica dei tracciati ECG, sebbene validata con termini standardizzati, se non in condizioni che impediscano la possibilità di ottenere una *expert opinion*, anche a distanza.

È raccomandabile che la formazione del personale non sanitario venga fatta secondo metodologie didattiche che facciano riferimento alle società scientifiche membri della liaison ILCOR, come ANMCO, ESC, European Resuscitation Council (ERC) o American Heart Association (AHA).

La formazione del personale non sanitario deve comprendere sessioni di natura teorica, che consentano di comprendere appieno le potenzialità e le indicazioni dello strumento e di gestire le potenziali criticità che esso comporta, comprese le problematiche legate alla privacy e al consenso alla procedura; successivamente almeno una sessione di addestramento pratico, supervisionata da personale esperto, consentirà di verificare la corretta comprensione dello strumento e la capacità di eseguire tecnicamente l'esame secondo le metodologie standardizzate.

In merito alle indicazioni all'esecuzione non è possibile dare indicazioni generalizzate, sarà necessario che vengano creati

protocolli locali, sviluppati sulle specifiche necessità territoriali (è ad esempio possibile che località geografiche particolarmente lontane dalle risorse ospedaliere cardiologiche possano sviluppare protocolli più estensivi nell'utilizzo, mentre realtà metropolitane in cui vi è una numerosità di ospedali od una facile accessibilità degli stessi, condividano protocolli con un accesso alla TM solo in circostanze di reale urgenza tempo-dipendente).

Anche il personale infermieristico dovrebbe essere addestrato, non tanto nell'esecuzione del tracciato che è parte della abituale professionalità, quanto nella gestione del paziente in assenza di assistenza specialistica diretta. Al personale infermieristico possono essere date informazioni di tipo interpretativo di semplice ed immediata fruizione, come ampiamente standardizzato nelle metodologie formative ACLS dell'AHA o ALS dell'ERC.

Al fine di contenere i costi della formazione del personale, che risultano gravosi per le aziende sia in termini assoluti che di giornate di lavoro spese, sono stati messi a punto, e validati, modelli efficaci di formazione a distanza tramite e-learning che permettono di raggiungere gli obiettivi necessari con una minima occupazione di tempo. Sono ad oggi da raccomandare le strategie volte ad incrementare la formazione a distanza in modo da ottenerne la massima diffusione⁶⁰.

10. ASPETTI NORMATIVI

La valutazione della normativa inerente alla TM e la rete di emergenza-urgenza richiede di essere affrontata separatamente poiché i due aspetti hanno un inquadramento normativo completamente differente. Infatti mentre per quanto riguarda la TM è presente una normativa nazionale che ne regola i principali aspetti, nel caso della rete per l'emergenza-urgenza, la normativa è costituita dalle linee di indirizzo nazionali e dalle Delibere Regionali inerenti ai criteri di costituzione e funzionamento della Rete. L'intesa Stato-Regioni del 20 febbraio 2014 dal titolo "Telemedicina – Linee di Indirizzo Nazionali" si propone di disciplinare la materia. Tali linee di indirizzo si propongono di armonizzare indirizzi e modelli di applicazione della TM, quale presupposto all'interoperabilità dei servizi e come requisito per il passaggio da una logica sperimentale ad un utilizzo diffuso dei servizi. Il documento di intesa fissa i principi ed i requisiti necessari per l'accreditamento e il funzionamento dei centri erogatori di TM⁴⁴.

Le basi giuridiche della normativa sulla TM fanno innanzitutto riferimento agli aspetti classici del consenso del paziente alla prestazione e del trattamento della privacy. Peraltro l'utilizzo della TM in ambito cardiologico interessa principalmente l'esecuzione e la trasmissione in emergenza di ECG o di immagini, di pazienti in imminente pericolo di vita e, quindi, l'ottenimento del consenso trova un'applicazione marginale.

Aspetti invece sicuramente più importanti sotto il profilo normativo riguardano la formulazione della diagnosi, la responsabilità della condotta terapeutica, le problematiche legate al malfunzionamento del sistema informatico, la riservatezza delle informazioni.

10.1 Il concetto di responsabilità professionale in telemedicina

La TM modifica il classico rapporto tra medico e paziente e introduce più attori e più luoghi in cui si esercita l'azione medica: da questo punto di vista quindi la responsabilità professionale non ricade solo sul medico che da un capo del filo interpreta

l'ECG, ma anche sull'operatore che al domicilio del malato esegue l'ECG. Da questo punto di vista quindi i profili della responsabilità professionale riguardano sia una inadeguata preparazione professionale nell'utilizzo dell'attrezzatura necessaria alla teletrasmissione, sia una mancata azione di vigilanza sulla presenza di malfunzionamenti che non vengono segnalati.

Vi sono pertanto due ulteriori tipi di atteggiamento colposo: la "Culpa in Vigilando" ossia la colpa di chi omette una necessaria azione di controllo, e la "Culpa in Eligendo", vale a dire la colpa di chi non segue correttamente le procedure operative.

Ci sono poi le responsabilità ascrivibili al produttore della strumentazione sanitaria delle attrezzature utilizzate e le responsabilità ascrivibili a chi utilizza la strumentazione con la mancata manutenzione o l'impiego non corretto della stessa.

In linea generale il medico che referta l'ECG teletrasmeso o che legge delle immagini è responsabile dell'errore legato all'interpretazione dei dati, mentre chi invia è responsabile di un'erronea o fallace trasmissione. È importante sottolineare però che se il medico che legge è consapevole della qualità alterata dei dati, è responsabile anche dell'eventuale errore commesso, indipendentemente dalla qualità della trasmissione.

Qualora il ritardo nella trasmissione dei dati, o l'alterazione del dato trasferito procurino un danno al paziente, nel contesto di una gestione in rete, si devono appurare i livelli di responsabilità. Sotto questo profilo si rende necessaria la figura di un Responsabile del Servizio di Telemedicina, che esercita un ruolo di controllo sia per quanto riguarda l'affidamento a collaboratori esperti del servizio sia per l'azione di verifica sull'operato dei propri collaboratori. È ovvio, naturalmente, che tale figura non potrà essere informata su ogni atto che viene compiuto dall'equipe e pertanto come ha stabilito la Corte di Cassazione, ad esempio per il Direttore di Struttura Complessa, la sua responsabilità non potrà essere onnicomprensiva. *"Non può certamente affermarsi che il primario sia responsabile di tutto quanto accade nel suo reparto, non essendo esigibile un controllo continuo e analitico di tutte le attività terapeutiche che vi si compiono"* (Cassaz. Civ., 16 maggio 2000, n. 6318).

Trattandosi inoltre di TM, ossia di un rapporto che non vede solo la presenza del paziente e del medico ma anche di un altro operatore (medico o infermiere) che, a distanza, svolge una parte dell'azione, è obbligatorio fare riferimento al principio dell'*affidamento relativo*, in base al quale ogni operatore è tenuto a controllare l'operato dei colleghi ponendo rimedio ad eventuali errori, indipendentemente dal ruolo ricoperto. Nel caso di specie, pertanto, quando avviene la trasmissione di ECG tra territorio e ospedale o tra centro Hub e Spoke, tutti gli attori coinvolti sono tenuti a valutare la possibilità di errore da parte dei colleghi, indipendentemente dal ruolo che ricoprono. Nel caso in cui il cardiologo visiona l'ECG eseguito in altra sede, di un paziente con sospetto infarto miocardico acuto, questi assume la figura giuridica del prestatore d'opera e a norma dell'Art. 2232 Codice Civile sarebbe tenuto a svolgere personalmente la prestazione. Tuttavia, utilizzando un supporto tecnologico idoneo, può avvalersi di collaboratori o sostituti che sotto la propria responsabilità esercitano le funzioni a lui riconducibili: questo vale per l'esecuzione dell'ECG ma anche per la somministrazione di farmaci e per altre procedure che è opportuno, proprio per il carattere di delega che rivestono, che vengano codificate e condivise in un procedura operativa aziendale.

10.2 Procedure e linee guida

Sulla base di quanto sopra detto è pertanto fondamentale che in un contesto così complesso e articolato, vi siano procedure interne al gruppo di lavoro, che adattino le indicazioni della letteratura e delle linee guida, al singolo contesto territoriale e alle proprie risorse umane e tecnologiche.

È fondamentale che le procedure interne chiariscano correttamente i singoli ruoli ("chi fa"), le competenze di ogni singolo componente del team ("che cosa fa") e le modalità corrette di esecuzione ("come fa"). Questo serve per codificare e stabilire in modo univoco le modalità di interazione tra i diversi componenti al fine di evitare zone di vuoto o aree di sovrapposizione.

La costituzione di protocolli e procedure interne a livello aziendale o interaziendale che tengano conto delle linee guida e delle evidenze della letteratura laddove disponibili, migliora la sicurezza del paziente e previene eventi spiacevoli anche sotto il profilo legale.

10.3 La privacy in telemedicina

L'obbligo al rispetto della normativa sulla privacy interessa la TM allo stesso modo delle altre modalità di erogazione dell'atto medico. Nel caso specifico dobbiamo però valutare alcune varianti. La tutela della riservatezza in ambito sanitario fa riferimento essenzialmente alla medesima normativa che obbliga qualunque operatore sanitario all'obbligo di riservatezza e di protezione dei dati sanitari sensibili. In particolare la normativa in materia fa riferimento alla Legge 31 dicembre 1996, n. 675 (*Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*) e successive modifiche e integrazioni e al Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196 (*Codice in materia di protezione dei dati personali*) che agli Artt. 75-94: si riferisce al "Trattamento dei dati personali in ambito sanitario".

Per quanto riguarda poi l'ambito della TM si deve tenere conto dell'importanza della protezione dei dati diffusi per via telematica e della protezione dei database che contengono la documentazione e i dati sanitari (Tabella 7).

10.4 Aspetti normativi delle reti per l'emergenza-urgenza

La normativa inerente alle reti per l'emergenza-urgenza a differenza di quella vista per la TM, non fa riferimento a valutazioni di tipo squisitamente legale, ma fa riferimento alle indicazioni che a livello nazionale e ancor di più a livello regionale, sono state emanate rispetto ai criteri costitutivi di una rete per l'emergenza-urgenza.

Tabella 7. Aspetti normativi in telemedicina.

- Adeguato addestramento (formazione e aggiornamento) nell'uso dei sistemi informatici per tutto il personale coinvolto.
- Adeguata organizzazione mediante protocolli e linee guida, con specifica definizione dei livelli di responsabilità.
- Verifica periodica della qualità della strumentazione.
- Verifica della qualità dei dati trasmessi e ricevuti.
- Verifica delle "skill" di chi interpreta i dati ricevuti.
- Verifica del rapporto costo-efficacia nella scelta dell'attivazione delle procedure.
- Valutazione dell'efficacia dei metodi di protezione dei dati personali e sensibili, anche in ragione di eventuali studi e ricerche.

10.5 La normativa nazionale

In ambito di reti per l'emergenza-urgenza, la normativa più recente emanata in ambito nazionale dal Ministero della Salute è rappresentata dal Decreto 2 aprile 2015 n. 70 denominato "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* del 24 settembre 2015. Tale regolamento al punto 8 definisce le caratteristiche della "Rete per le emergenze cardiologiche" indicando nella rete l'attuale standard di cura per lo STEMI. La rete viene indicata come il gold standard del sistema organizzativo per la gestione dell'emergenza infarto, poiché integra i sistemi di intervento di emergenza-urgenza con il territorio e con ospedali a diversa complessità assistenziale, la cui interconnessione è assicurata da un adeguato sistema di trasporto. La rete ha lo scopo di garantire a tutti i pazienti con STEMI pari opportunità di accesso alle procedure salvavita di riperfusione coronarica. Il decreto indica quali siano le principali finalità:

- ottenere il numero più elevato possibile di riperfusioni coronariche nell'infarto miocardico acuto attraverso l'utilizzo di PCI o trombolisi;
- assicurare al paziente il sistema di riperfusione più efficace, disponibile su tutto il territorio regionale;
- assicurare il trattamento interventistico con PCI al maggior numero di pazienti, in particolare a quelli con shock cardiogeno ed a più alto rischio ed ai pazienti con controindicazioni alla trombolisi;
- ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti con infarto miocardico acuto attraverso una diagnosi precoce e l'utilizzo ottimale dei sistemi di teletrasmissione ECG a distanza, in primis, da parte del 118;
- migliorare la prognosi dei pazienti con infarto miocardico acuto;
- razionalizzare l'impiego delle risorse.

Il modello organizzativo indicato dal Decreto è quello di una rete di intervento territoriale imperniato sul servizio di emergenza del 118 cui si affianca una rete interospedaliera coordinata, di tipo Hub & Spoke, con adeguamento agli standard previsti, ovvero una unità di emodinamica per un bacino di utenza di 300 000-600 000 abitanti. Inoltre, il decreto al punto 9.2 ribadisce quelle che devono essere le caratteristiche della Rete territoriale di soccorso. Il documento fa riferimento ad un "modello organizzativo di assistenza, caratterizzato da un potenziamento delle attività sul territorio e dalla realizzazione di una rete ospedaliera dedicata alle patologie complesse e che prevede la presenza di uno sviluppo del servizio di emergenza territoriale tecnologicamente avanzato, in grado di affrontare le emergenze e di condividere le procedure con l'attività del distretto e con la rete ospedaliera garantendo, in tal modo, una reale continuità dell'assistenza nell'interesse della popolazione, anche attraverso la gestione tempestiva dei trasferimenti secondari urgenti in carico al 118 e la trasmissione di immagini e dati".

Il documento prevede inoltre esplicitamente la possibilità di supporto mediante telecardiologia delle reti per il trattamento dello STEMI.

10.6 La normativa regionale

Accanto alla normativa nazionale le Regioni, con livelli di complessità e stati di avanzamento diversificati, hanno prodotto

delibere regionali che regolamentano nel dettaglio la costituzione, le caratteristiche e delimitano gli ambiti di competenza delle reti per l'emergenza-urgenza in ambito cardiologico. Lunghi dalle finalità di questo documento trattare tutti i singoli modelli regionali. Citiamo a titolo esemplificativo quello della Regione Emilia-Romagna. Il documento dal titolo "Le Reti per le emergenze e le urgenze cardiologiche" è stato presentato nel settembre 2014 a cura della Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica della Regione Emilia-Romagna. I caratteri di innovazione di questo documento rispetto alla normativa nazionale sono rappresentati essenzialmente dal fatto che il modello organizzativo della Rete viene utilizzato non solo per la gestione del paziente con sindrome coronarica acuta con sopralivellamento del tratto ST, ma in modo del tutto analogo e paritario, fa riferimento sia alla gestione della SCA-NSTE che al trattamento della sindrome aortica acuta. In questo senso il documento della Regione Emilia-Romagna va oltre il semplice concetto di Rete per la gestione dello STEMI, ma pone chiaramente l'attenzione sulla gestione in rete di tutte le principali emergenze cardiologiche.

11. REMUNERAZIONE E VALUTAZIONE ECONOMICA DEI SERVIZI DI TELEMEDICINA

Il già citato atto di indirizzo promosso dall'Intesa Stato-Regione del febbraio 2014⁴⁴ propone:

- a) regole e criteri per il rimborso dei servizi di TM,
- b) criteri generali per l'implementazione di una analisi di costo-efficacia dei servizi di TM.

Allo scopo di definire i principi di un sistema tariffario per la TM è possibile utilizzare le classificazioni e tariffazioni già presenti nel quadro normativo del Servizio Sanitario Nazionale ed individuare prestazioni che possono essere ricondotte alle due seguenti tipologie:

- a) prestazioni già previste dai tariffari nazionali e regionali, ma che vengono erogate, grazie all'utilizzo della tecnologia, in TM e che, in ogni caso, mantengono inalterato il contenuto sostanziale;
- b) prestazioni previste dai tariffari nazionali e regionali, ma che, grazie all'utilizzo della tecnologia, vengono eseguite con modalità (in particolare in relazione al luogo, al momento e alla durata dell'osservazione) che possono concorrere ad un miglioramento del relativo contenuto diagnostico-terapeutico e dell'outcome clinico.

Le attività di TM connesse alla gestione delle emergenze all'interno della Rete STEMI-NSTEMI sembrano riconducibili alla tipologia b, con necessità di specifico riconoscimento di hardware, software e sistemi di connettività e opportuna valorizzazione delle diverse modalità di erogazione.

Le valutazioni economiche dei programmi di TM ad oggi non hanno ancora modalità ampiamente condivise e sistematizzate, laddove il metodo di valutazione economica con cui idealmente andrebbero effettuate sarebbe l'analisi di costo-efficacia. L'implementazione di una analisi di costo-efficacia si propone la misurazione dei costi e dei risultati di un dato programma sanitario, sulla base di unità di misura fisiche, in comparazione con programmi alternativi destinati alla stessa popolazione. La misurazione di efficacia (ovvero, dei miglioramenti dello stato di salute, oggettivamente misurabili, riconducibili al programma) presuppone la valutazione di outcome

finali (come, ad esempio, gli anni di vita guadagnati, la riduzione di mortalità) e di outcome intermedi (come, ad esempio, la riduzione dei tempi alla ripercussione, il miglioramento della frazione di eiezione, la riduzione dei giorni di degenza).

Le fonti più immediate cui attingere i dati relativi all'efficacia sono, in prevalenza, studi scientifici presenti in letteratura. Agli elementi oggetto di misurazione, quali gli indici di efficacia per esempio clinici, specialmente in relazione agli outcome finali misurabili in un arco di tempo opportunamente definito, dovrebbe essere assegnato un peso affinché sia possibile determinare un valore univoco relativo alla qualità conseguita, valore assimilabile, come logica generale, all'indicatore QALY (anni guadagnati aggiustati per la qualità) presente nell'analisi costo-utilità.

12. RIASSUNTO

La telemedicina ha innovato profondamente il settore della cardiologia d'urgenza, in particolar modo il trattamento dell'infarto miocardico acuto. La possibilità di registrare in fase precoce preospedaliera un ECG ed evitare in caso di diagnosi di infarto miocardico acuto qualsiasi ritardo dovuto al passaggio in pronto soccorso, avviando direttamente il paziente in laboratorio di emodinamica per angioplastica primaria, ha dimostrato di ridurre significativamente i tempi di trattamento e la mortalità. Questo documento si propone pertanto di analizzare le principali evidenze a riguardo, i principali modelli organizzativi basati su un supporto mediante telecardiologia, con una particolare attenzione ai requisiti strumentali e agli aspetti formativi e medico-legali.

Parole chiave. Angina instabile; Hub & Spoke; Infarto miocardico acuto; Rete; Sindrome coronarica acuta; Telecardiologia; Telemedicina.

13. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abriagnani Maurizio Giuseppe, Alunni Gianfranco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Battistoni Ilaria, Bianca Innocenzo, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Capecchi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Carmina Maria Gabriella, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibinel Gian Alfonso, Clerico Aldo, Colivicchi Furio, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Ferraiuolo Giuseppe, Francese Giuseppina Maura, Geraci Giovanna, Giardina Achille, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Lukic Vjerica, Macera Francesca, Marini Marco, Maseri Attilio, Masson Serge, Maurea Nicola, Mennuni Mauro, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Nardi Federico, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patané Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Puliniano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scherillo Marino, Tarantini Luigi, Uguccioni Massimo, Urbani Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

14. BIBLIOGRAFIA

1. www.salute.gov.it/imgs/c_17_publicazioni_2129_allegato.pdf
2. Rasmussen MB, Frost L, Stengaard C, et al. Diagnostic performance and system delay using telemedicine for prehospital diagnosis in triaging and treatment of STEMI. *Heart* 2014;100:711-5.
3. Mortara A, Oliva F, Di Lenarda A. Prospettive della telemedicina e del monitoraggio mediante dispositivi nel paziente con scompenso cardiaco cronico: luci e ombre. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 2):335-375.
4. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015;12:e69-100.
5. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
6. Herrin J, Miller LE, Turkmani DF, et al. National performance on door-in to door-out time among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2011;171:1879-86.
7. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al.; National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-21.
8. van Diepen S, Widimsky P, Lopez RD, et al. Transfer times and outcomes in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:437-44.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.; Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
10. Pozen MW, D'Agostino RB, Mitchell JB, et al. The usefulness of a predictive instrument to reduce inappropriate admissions to the coronary care unit. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 1):238-42.
11. Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group. *Ann Emerg Med* 1997;29:13-87.
12. Fedele F, Scalvini S. Modelli di telecardiologia attualmente in uso. *G Ital Cardiol* 2009;10(Suppl 1-1):315-335.
13. Brunetti ND, De Gennaro L, Dellegrottaglie G, Antonelli G, Amoroso D, Di Biase M. Prevalence of cardiac arrhythmias in pre-hospital tele-cardiology electrocardiograms of emergency medical service patients referred for syncope. *J Electrocardiol* 2012;45:727-32.
14. Aufderheide TP, Hendley GE, Woo J, Lawrence S, Valley V, Teichman SL. A prospective evaluation of prehospital 12-lead ECG application in chest pain patients. *J Electrocardiol* 1992;24(Suppl):8-13.
15. Aufderheide TP, Hendley GE, Thakur RK, et al. The diagnostic impact of prehospital 12-lead electrocardiography. *Ann Emerg Med* 1990;19:1280-7.
16. Sable C. Telecardiology: potential impact on acute care. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl):N159-N165.
17. Scalvini S, Glisenti F. Centenary of tele-electrocardiography and telephonocardiography - where are we today? *J Telemed Telecare* 2005;11:325-30.
18. Ricci RP, Morichelli L, Gargaro A, Laudadio MT, Santini M. Home monitoring in patients with implantable cardiac devices: is there a potential reduction of stroke risk? Results from a computer model tested through monte carlo simulations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1244-51.
19. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C; TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010;122:325-32.
20. Mabo P, Victor F, Bazin P, et al.; COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012;33:1105-11.
21. Giovas P, Papadoyannis D, Thomakos D, et al. Transmission of electrocardiograms from a moving ambulance. *J Telemed Telecare* 1998;4:5-7.
22. Terkelsen CJ, Norgaard BL, Lassen JF, et al. Telemedicine used for remote prehospital diagnosing in patients suspected of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 2002;252:412-20.
23. Schwaab B, Katalinic A, Riedel J, Sheikhzadeh A. Pre-hospital diagnosis of myocardial ischaemia by telecardiology: safety and efficacy of a 12-lead electrocardiogram, recorded and transmitted by the patient. *J Telemed Telecare* 2005;11:41-4.
24. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of prehospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;26:770-7.
25. Sejersten M, Sillesen M, Hansen PR, et al. Effect on treatment delay of prehospital teletransmission of 12-lead electrocardiogram to a cardiologist for immediate triage and direct referral of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;101:941-6.
26. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:430-6.
27. Brunetti ND, Amodio G, De Gennaro L, et al. Telecardiology applied to a region-wide public emergency health-care service. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:23-30.
28. Brunetti ND, Di Pietro G, Aquilino A, et al. Prehospital electrocardiogram triage with telecardiology support is associated with shorter time to balloon and higher rates of timely reperfusion even in rural areas: data from the Bari-BAT public Emergency Medical Service 118 registry on primary angioplasty in STEMI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:204-13.
29. Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR, et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2296-302.
30. Chan AW, Kornder J, Elliott H, et al. Improved survival associated with pre-hospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1239-46.
31. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, et al.; National Registry of Myocardial Infarction-4. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000-2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1544-52.
32. Brunetti ND, De Gennaro L, Amodio G, et al. Telecardiology improves quality of diagnosis and reduces delay to treatment in elderly patients with acute myocardial infarction and atypical presentation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:615-20.
33. Sanchez-Ross M, Oghladian G, Maher J, et al. The STAT-MI (ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction) trial improves outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:222-7.
34. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, et al.; Myocardial Ischaemia National Audit Proj-

- ect (MINAP) Steering Group. Effects of pre-hospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart* 2014;100:944-50.
- 35.** de Waure C, Cadeddu C, Gualano MR, Ricciardi W. Telemedicine for the reduction of myocardial infarction mortality: a systematic review and a meta-analysis of published studies. *Telemed J E Health* 2012;18:323-8.
- 36.** Postma S, Kolkman E, Rubinstein SM, et al. Field triage in the ambulance versus referral via non-percutaneous coronary intervention centre in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015 Aug 13 [Epub ahead of print].
- 37.** Brunetti ND, De Gennaro L, Dellegrottaglie G, Amoroso D, Antonelli G, Di Biase M. A regional prehospital electrocardiogram network with a single telecardiology "hub" for public emergency medical service: technical requirements, logistics, manpower, and preliminary results. *Telemed J E Health* 2011;17:727-33.
- 38.** Martinoni A, De Servi S, Boschetti E, et al.; LombardIMA Study Group. Importance and limits of prehospital electrocardiogram in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary angioplasty. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:526-32.
- 39.** Zanini R, Aroldi M, Bonatti S, et al. Impact of prehospital diagnosis in the management of ST elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: reduction of treatment delay and mortality. *J Cardiovasc Med* 2008;9:570-5.
- 40.** Kalla K, Christ G, Karnik R, et al.; Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
- 41.** Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, et al.; Reperfusion of Acute Myocardial Infarction in North Carolina Emergency Departments (RACE) Investigators. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2371-80.
- 42.** Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Clinical impact of direct referral to primary percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1550-7.
- 43.** Brunetti ND, Biscaglia L, Dellegrottaglie G, et al. Lower mortality with pre-hospital electrocardiogram triage by telemedicine support in high risk acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: Preliminary data from the Bari-BAT public Emergency Medical Service 118 registry. *Int J Cardiol* 2015;185:224-8.
- 44.** Repubblica Italiana, Ministero della Salute. Telemedicina: Linee di indirizzo nazionali. www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2129_allegato.pdf [ultimo accesso 5 maggio 2016].
- 45.** www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/.../dodb20000010_830.pdf
- 46.** Marzocchi A, Saia F, Bolognese L, et al. La rete per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con soprassivellamento del tratto ST in Italia. Risultati della rilevazione RETE IMA WEB. *G Ital Cardiol* 2011;12:354-64.
- 47.** <http://www.gise.it/index.php?section=sezioni&idSection=1&idNotizia=1303>.
- 48.** McCabe JM, Armstrong EJ, Kulkarni A, et al. Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry. *Arch Intern Med* 2012;172:864-71.
- 49.** ECG dello STEMI: dalla diagnosi al decision making. FAD edito da OIC Firenze www.oicold.tecnofad.it/fadami/intro.aspx
- 50.** Regione Piemonte. Un corso a distanza per riconoscere l'infarto, il Piemonte pioniere di un'iniziativa pilota rivolta a medici e infermieri dell'emergenza. <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/notizie-87209/notizie-dall'assessorato/archivio/2112-un-corso-a-distanza-per-riconoscere-l'infarto-miocardico-acuto-il-piemonte-pioniere-di-un'iniziativa-pilota-rivolta-a-medici-e-infermieri-dellemergenza> [ultimo accesso 5 maggio 2016].
- 51.** Baker CD, Lorimer AR. Cardiology: the development of a managed clinical network. *BMJ* 2000;321:1152-3.
- 52.** Provan K, Kenis P. Modes of network governance: structure, management, and effectiveness. *J Public Adm Res Theory* 2008;18:229-52.
- 53.** Cadilhac DA, Pearce DC, Levi CR, Donnan GA. Improvements in the quality of care and health outcomes with new stroke care units following implementation of a clinician-led, health system redesign programme in New South Wales, Australia. *Qual Saf Health Care* 2008;17:329-33.
- 54.** Diercks DB, Kontos MC, Chen AY, et al. Utilization and impact of pre-hospital electrocardiograms for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: data from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:161-6.
- 55.** Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, Gregory T, Solis P. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation* 2007;116:217-30.
- 56.** Documento di consenso. La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. *Ital Heart J* 2005;6(12 Suppl 6):5S-26S.
- 57.** Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al.; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1109-27.
- 58.** Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al.; ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-76.
- 59.** Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1703-19.
- 60.** Thorne CJ, Lockey AS, Bullock I, Hampshire S, Begum-Ali S, Perkins GD. E-learning in advanced life support - an evaluation by Resuscitation Council (UK). *Resuscitation* 2015;90:79-84.