

FOCUS ON: LA CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA

L'attività dei laboratori di emodinamica in Italia

Corrado Tamburino

Presidente, Società Italiana di Emodinamica e Cardiologia Interventistica (SICI-GISE)

(G Ital Cardiol 2008; 9 (10): 706-715)

Per la corrispondenza:

Prof. Corrado Tamburino

Divisione Clinicizzata e
Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
Ospedale Ferrarotto
Via Citelli, 1
95124 Catania
E-mail:
tambucor@unict.it

La Società Italiana di Emodinamica e Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) raccoglie annualmente i dati di attività dei laboratori aderenti all'iniziativa e li pubblica sulla propria rivista¹ e sul sito della Società².

La raccolta si riferisce alla gran parte dei centri di emodinamica, con pochissime, rare eccezioni. I dati vengono riferiti da ciascun centro su base "autoreferenziale", ma con periodici "audit" effettuati in maniera casuale da apposite commissioni della nostra Società. Con le succitate piccole limitazioni è facile comprendere come il risultato ottenuto sia molto affidabile e dia una chiara rappresentazione del mondo dei laboratori di emodinamica italiani.

È su questi dati che verranno effettuati alcuni commenti e le valutazioni, utili anche a trarre spunto per discutere sulle recenti *bufere, annunciate e mai validate*, riguardanti il ricorso ingiustificato all'angioplastica coronarica (PCI) e all'impiego degli stent medicati (DES).

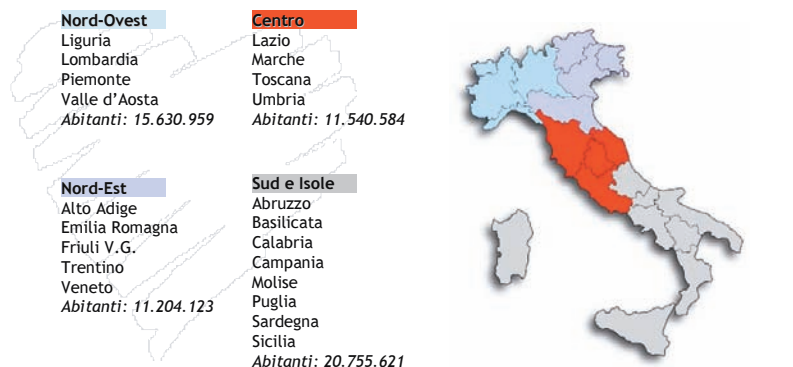
La lettura va inoltre fatta anche alla luce delle recenti raccomandazioni della nostra Società sugli "Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva", consultabili anche sul nostro sito web^{2,3}.

Non volendo appositamente scendere in dettaglio sull'attività di ciascun laboratorio di emodinamica, sono state effettuate valutazioni per macroaree (Figura 1).

L'attività complessiva dei laboratori di emodinamica è caratterizzata da un numero elevato di procedure percutanee, oltre le 300 000 nel 2007, principalmente indirizzate alla patologia coronarica.

Nel corso degli ultimi anni si è assistito al rallentamento della crescita del numero di procedure diagnostiche o interventistiche percutanee coronariche (Figure 2 e 3), fino a raggiungere un andamento quasi rettilineo; al contrario, altre procedure di interventistica strutturale (chiusura percutanea del forame ovale pervio, trattamento delle valvulopatie) e di interventistica vascolare, sono in progressiva cre-

Figura 1. Legenda macroaree



Aree suddivise in base alla ripartizione ISTAT

Figura 2. Esami diagnostici

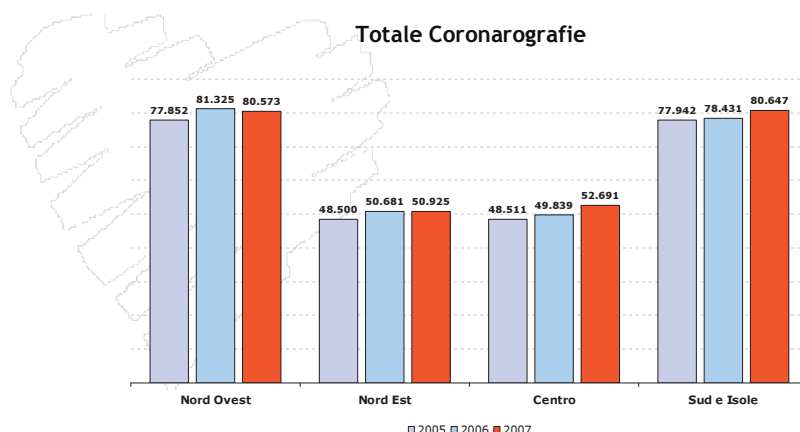
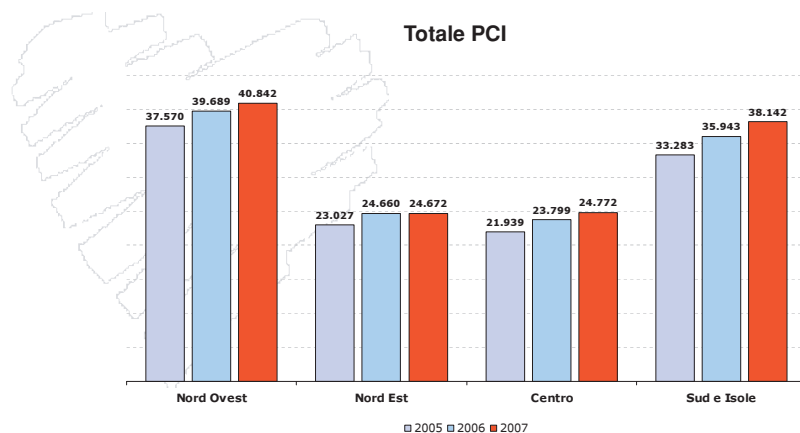


Figura 3. Angioplastica coronarica



scita (Figure 4-9). Unica eccezione nell'ambito della patologia coronarica è rappresentata dal trattamento dell'infarto miocardico acuto (IMA) (Figura 10). Dal registro GISE "Rete IMA WEB", si evince come ancora ci sia molto da fare in questo contesto clinico, in quanto molte regioni non hanno ancora un sistema per le emergenze cardiovascolari, altre invece stanno completando il percorso di perfezionamento della rete per il trattamento dell'IMA (Figura 11).

Quali considerazioni si possono fare analizzando crudamente i dati GISE?

Malattia coronarica

Il numero di coronarografie per milione di abitanti è certamente aumentato negli anni, raggiungendo la cifra di 4446 (Figura 12).

La distribuzione sul territorio è abbastanza variegata, poiché il Nord-Ovest e il Sud e Isole eseguono la maggior parte delle procedure (Figura 2). Ciò per ragioni sicuramente legate alla diversa popolosità delle

macroaree, ma anche al numero dei laboratori di emodinamica ed alla loro distribuzione non sempre facile da comprendere, come vedremo avanti.

È comunque acclarato che il ricorso a questo tipo di esame è ormai sempre più frequente, visto anche il rischio risibile legato all'introduzione meccanica dei cateteri nel torrente circolatorio rispetto ai potenziali benefici diagnostici. Comunque resta il fatto che a fronte di 264 516 indagini diagnostiche, vi sono solo 128 428 PCI; questo significa che ben 136 088 coronarografie sono seguite da terapia chirurgica (meno di 20 000/anno), oppure medica. Quindi conforta sapere che il ricorso alla terapia medica, anche se indirettamente ricavato, non sarebbe così secondario, a prescindere dall'appropriatezza dell'indicazione all'esame diagnostico. Su quest'ultimo punto è sicuramente molto difficile ottenere informazioni più ragguagliate. Rimane comunque il problema dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e quello della non sempre indagata insufficienza renale indotta da mezzo di con-

Figura 4. Interventistica vascolare periferica

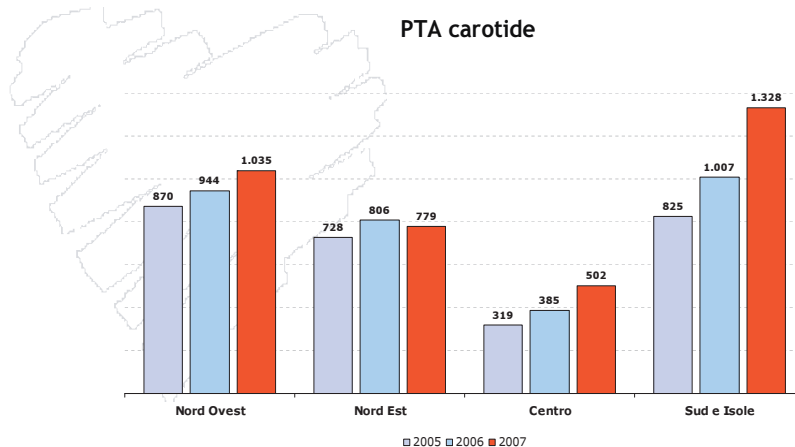


Figura 5. Interventistica vascolare periferica

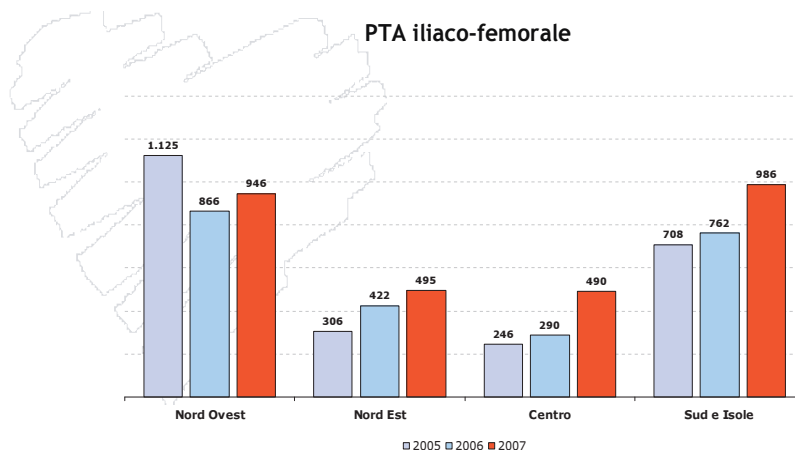


Figura 6. Interventistica vascolare periferica

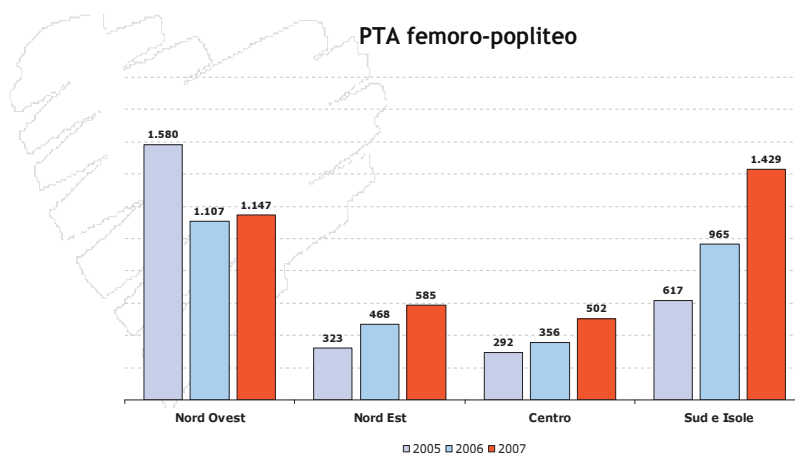


Figura 7. Interventistica vascolare periferica

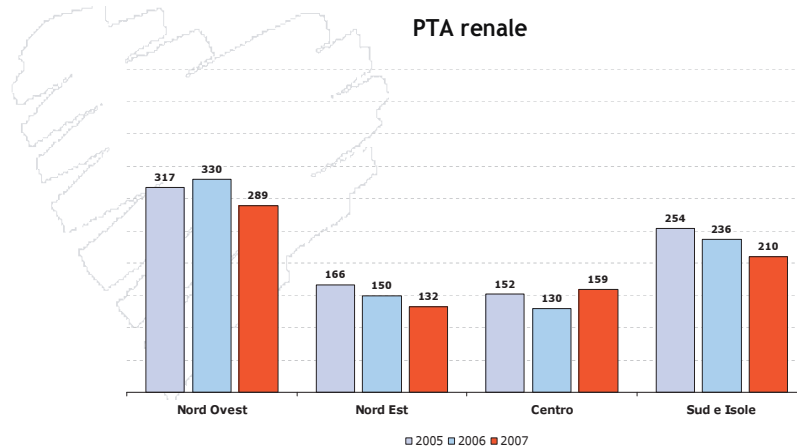


Figura 8. Interventistica vascolare periferica

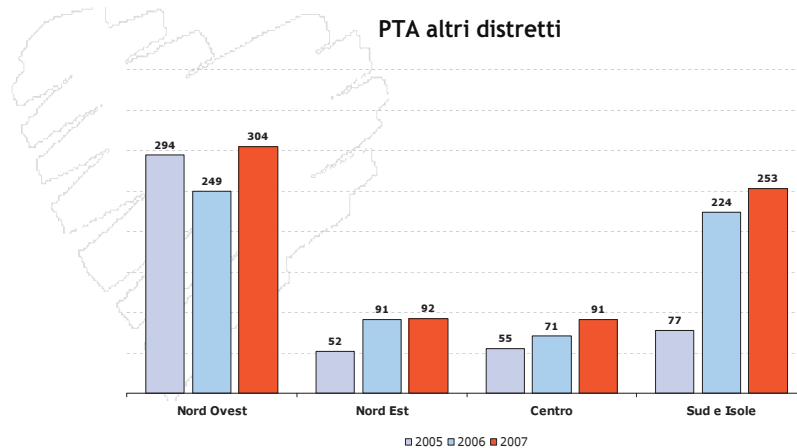


Figura 9. Interventistica vascolare periferica

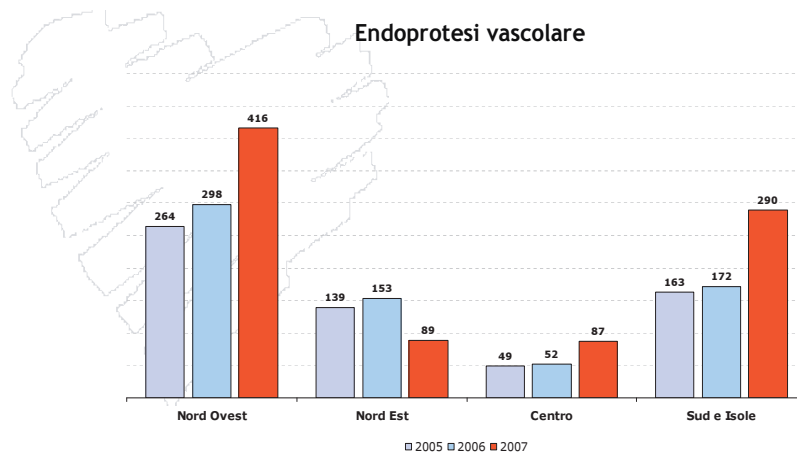


Figura 10. Angioplastica coronarica

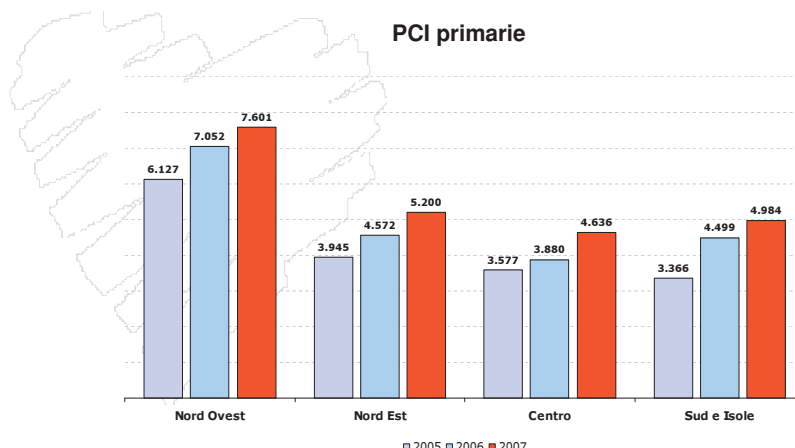
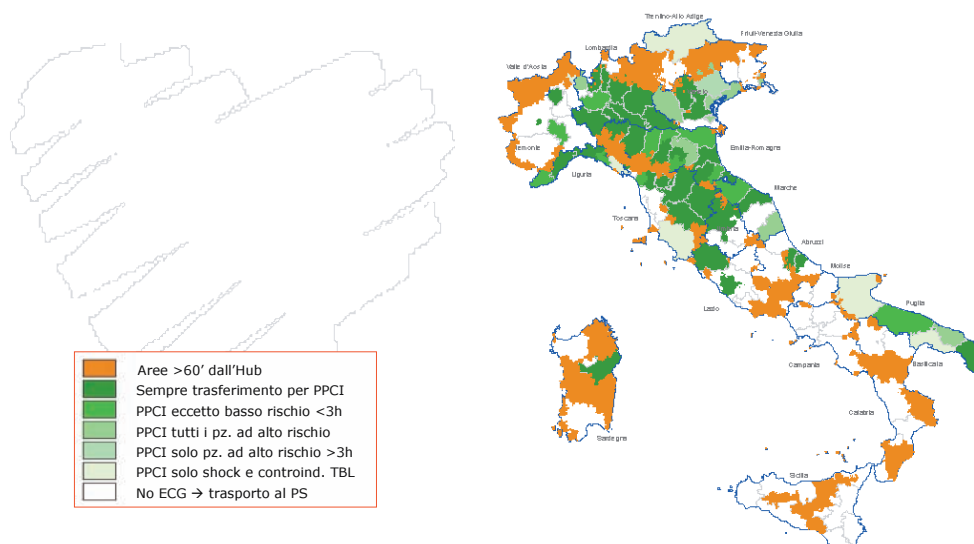


Figura 11. Rete IMA WEB



trasto. Questa si svela di norma 48 h dopo la procedura e spesso rimane misconosciuta quindi sottostimata in quanto il paziente è già dimesso. Ci si può a questo proposito anche domandare quanti siano i pazienti sottoposti a tomografia computerizzata coronarica (se ne vedono molte inutili) che seguano un protocollo diagnostico renale 2 giorni dopo l'esame.

Il costo in DRG pagato dal nostro SSN per le 264 516 procedure è di circa 0.5 miliardi di euro/anno.

Angioplastica coronarica

Diverso è il discorso per le PCI; escludendo l'IMA, per il quale non esiste alcun dubbio in merito alla necessità di un intervento percutaneo, laddove indicato, e se ne auspica anzi il forte incremento, vi sono alcune valutazioni di merito.

Anche per la PCI, la distribuzione sul territorio non è omogenea (Figure 3 e 13). La media italiana è di 2161 PCI per milione di abitanti, 6 regioni sono al di sopra di tale cifra e altrettante vicine, il resto è lontano dalla media nazionale. Le motivazioni possono essere molteplici e sicuramente molto diverse fra di loro; esse vanno dal grado di organizzazione e sviluppo della rete per l'emergenza, all'eccesso di laboratori, al fenomeno della migrazione da zone meno provviste di tale tipo di assistenza verso altre regioni con maggiore offerta assistenziale.

A tal proposito è obbligatorio ricordare che le recenti raccomandazioni della nostra Società³, ancorché elastiche, danno dei parametri di riferimento minimi entro cui dovrebbe agire ogni laboratorio. Lascia molto da pensare il fatto che il 40% dei laboratori esistenti non rientra nei

Figura 12. Coronarografie/milione di abitanti

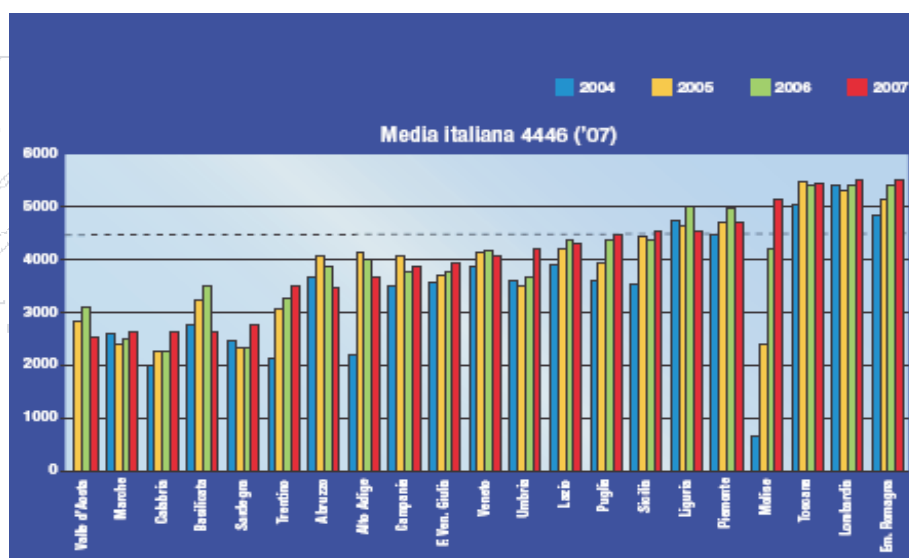
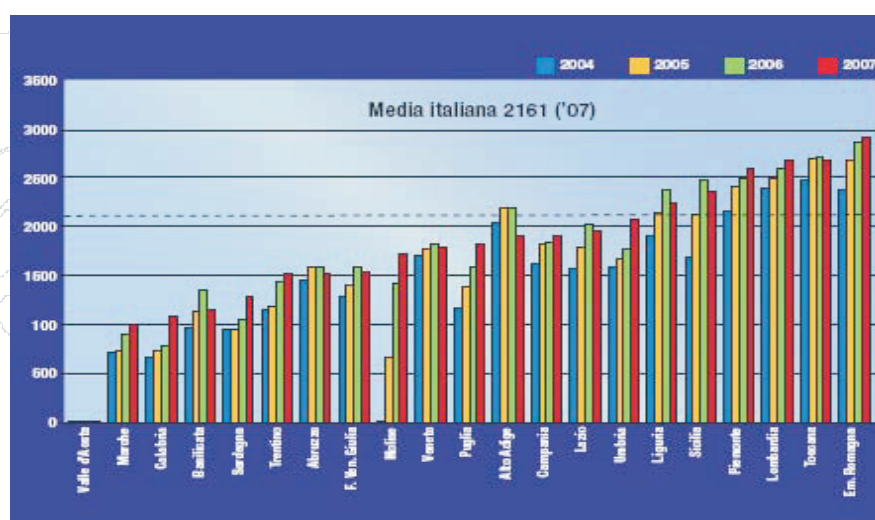


Figura 13. PCI/milione di abitanti



parametri indicati (Figure 14 e 15). È fortemente auspicabile che non ne nascano altri dove già il bacino è saturo, e che quelli esistenti vengano messi a regime con l'attuazione delle reti per l'emergenza che drenano molti pazienti acuti. Infine, laddove tutto ciò non dovesse accadere, la creazione di dipartimenti trasversali e il consorziarsi di strutture vicine sembra un'ipotesi da non scartare.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei DES, anche se in passato la categoria medica è stata attaccata (ingiustamente e strumentalmente) sui rotocalchi e alcuni quotidiani a diffusione nazionale, non sembra affatto vero che il ricorso ai DES sia eccessivo. Anzi, emerge sempre più chiaramente che le indicazioni sono il frutto di

un pensiero clinico ragionato. Non è un caso che fra i paesi del nostro bacino geopolitico (UE), il tasso di penetrazione dei DES in Italia rientri perfettamente nella media (Figura 16). D'altronde, come è facile sapere e come vedremo più in avanti, l'impiego dei DES, rispetto alle dichiarazioni mendaci, non solo non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti che li ricevono, ma lo riduce in confronto agli stent metallici tradizionali (BMS). Tale vantaggio, dimostratosi sia per le indicazioni "on-label" che "off-label", non ha tuttavia ancora influenzato gli emodinamisti ad un uso più estensivo dei DES, forse per motivazioni dettate anche da opportunità economiche, considerato il maggior co-

Figura 14. Laboratori per range PCI

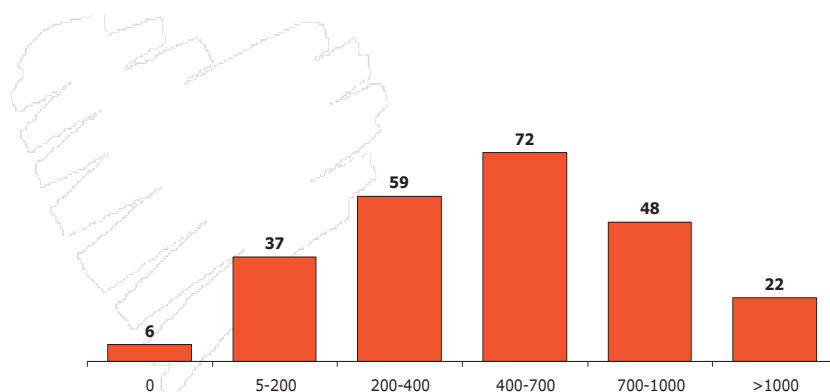


Figura 15. Laboratori per Regione <400 PCI

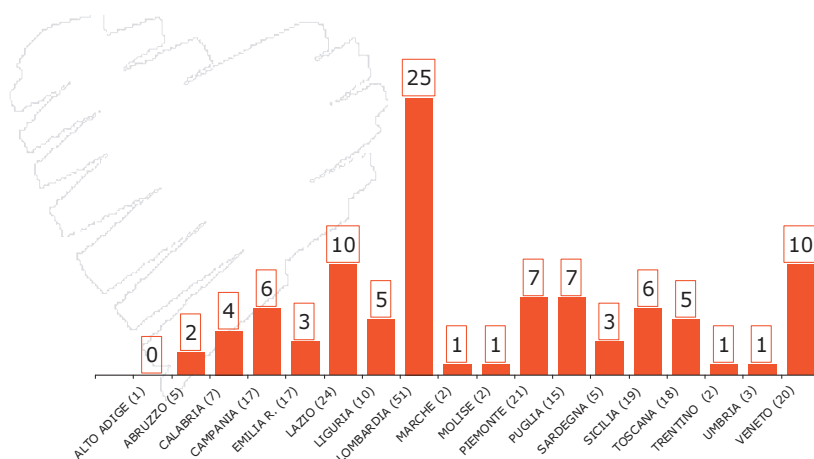
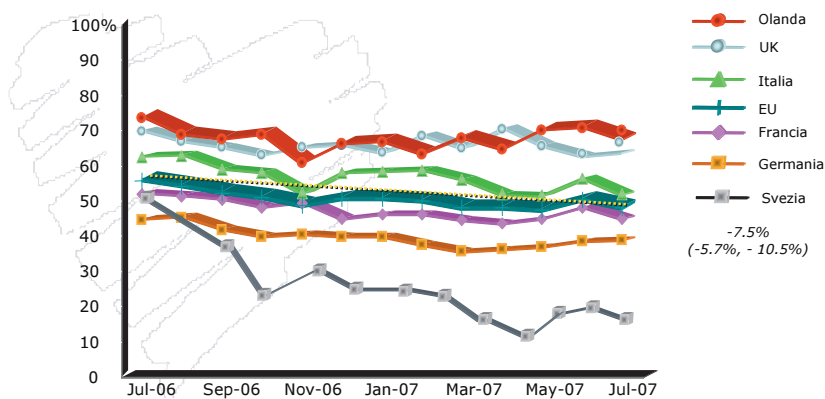


Figura 16. Tasso di penetrazione DES



Millennium Research Group 2007

sto dei DES sui BMS. Di fatto, nel corso degli ultimi 2 anni si è assistito ad una inversione del trend di utilizzo dei DES, con un rapporto DES/BMS che è sceso dal 55% nel 2006, al 50% nel 2007 (Figura 17).

Resta comunque il problema dell'accurata scelta del paziente cui "imporre" una prolungata doppia antiaggregazione, il cui costo non è indifferente, e non bisogna mai dimenticare i vantaggi dei BMS che in alcune situazioni sono da preferire ai DES. Non va però sottovalutato che i DES garantiscono elevati standard di sicurezza ed efficacia clinica ed hanno consentito l'ampliamento delle indicazioni a PCI per casi prima di esclusa per pertinenza chirurgica o, addirittura, inoperabili.

Angioplastica coronarica nell'infarto miocardico acuto
Rappresenta la forma ideale di trattamento dell'IMA. Non entrando nei dettagli delle indicazioni a terapia trombolitica o percutanea, è ormai noto che la maggior parte degli infarti miocardici beneficia maggiormente della riperfusione meccanica rispetto ad altre terapie.

Questo vantaggio è presente per la maggior parte degli infarti e richiede una rimodulazione dei percorsi dei pazienti acuti, la maggior interazione fra strutture cardiologiche con caratteristiche diverse, la collaborazione con il 118, con le medicine d'urgenza. È una strada molto difficile da intraprendere e da portare a termine con successo. Resta il fatto che in Italia c'è molto da fare come si evince dai dati GISE "Rete IMA WEB" (Figura 11) e che l'attuazione di una rete completa sul territorio nazionale non può prescindere dal trasporto secondario e dal DRG di percorso, laddove applicabile.

Anche per la PCI primaria la distribuzione sul territorio è molto varia. Rispetto alla media nazionale – in continua e progressiva crescita – di 376 PCI nell'IMA per milione di abitanti, vi sono poche regioni ben al di sopra, alcune nella media, la maggior parte ben lontane dal raggiungere livelli quantomeno accettabili dal punto di vista numerico (Figura 18).

Su questo dato va fatta anche una considerazione a parte: se l'Emilia Romagna, che offre un servizio capil-

Figura 17. Rapporto stent medicati/stent metallici

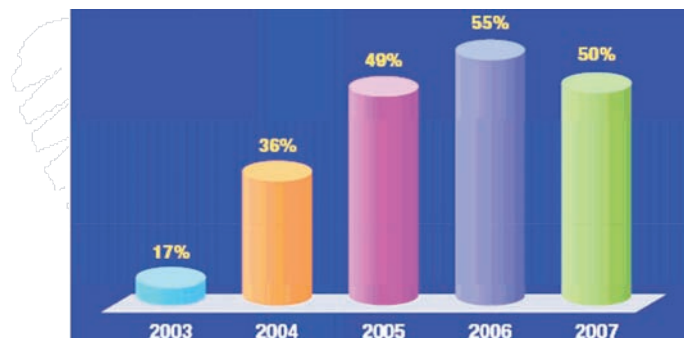
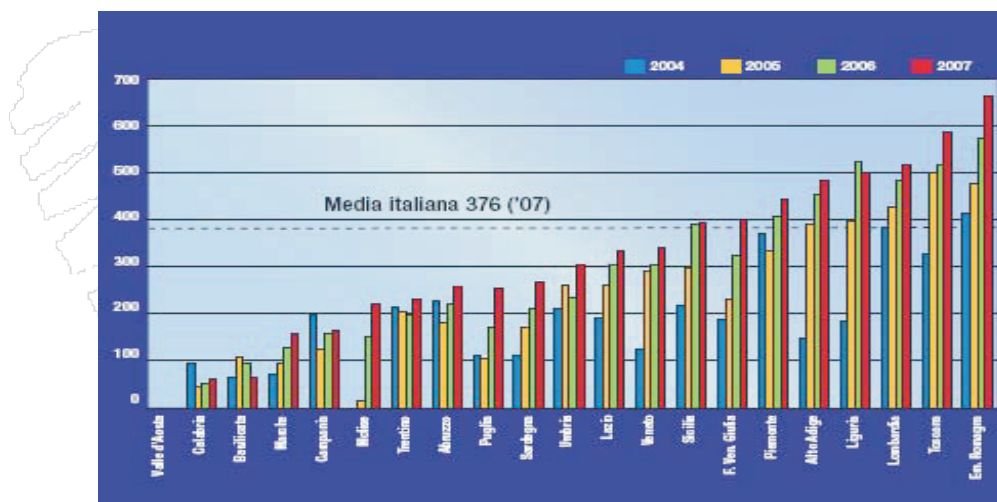


Figura 18. N. PCI primarie/milione di abitanti



lare e ben coordinato sul territorio, effettua poco meno di 700 PCI nell'IMA per milione di abitanti, sapendo che l'infarto non viaggia, essendo una urgenza/emergenza, si deduce che almeno, ad oggi, tutti dovremmo adeguarci a tale parametro. Quindi è plausibile che nel corso degli anni l'indicazione a tale tipo di procedura aumenti, continuando il trend in crescita. Una volta a regime, a fronte delle attuali 22 421 PCI nell'IMA, se ne dovrebbero contare fra le 35 000 e le 40 000/anno.

Il costo in DRG per le PCI è di oltre 0.8 miliardi di euro/anno.

Procedure interventistiche endovascolari non coronariche

Hanno mostrato una progressiva e continua crescita nel corso degli ultimi anni (Figure 4-9). Dalle circa 5000 procedure del 2003, progressivamente si è giunti a 11 000 nel 2007. Su questo punto non si riesce a conoscere il reale tasso di penetrazione degli emodinamisti rispetto ai radiologi interventisti, ai chirurghi vascolari, ai neuroradiologi. È forse questa la sede adatta per chiedere alle Società Scientifiche coinvolte di partecipare assieme al GISE alla loro raccolta dati, in modo da avere un'idea quanto mai chiara su un'attività così importante.

Anche per questo tipo di interventistica, il Nord-Ovest e Sud e Isole effettuano la maggior parte delle procedure.

Interventistica strutturale

Costituisce la novità più intrigante del settore, è in sicura crescita, molto verosimilmente occuperà un posto di rilievo nel contesto dell'attività di molti laboratori.

La chiusura dei forami ovali pervi è ormai divenuta una delle forme di terapia in alcuni casi di ictus embolico criptogenetico e in certe forme di emicrania con aura; essa deve essere considerata il punto finale di un percorso misto, diagnostico strumentale e clinico, condotto insieme ai neurologi. L'emodinamista in questo contesto deve solamente porre l'indicazione tecnica laddove la clinica la impone.

È ipotizzabile un ulteriore incremento negli anni di queste procedure, anche alla luce delle innovazioni tecnologiche che ne consentono una più ampia divulgazione e applicabilità (Figura 19).

Diverso è il discorso per la sostituzione valvolare aortica percutanea. Per ora limitata solo a pochi centri, interessa esclusivamente pazienti ad alto rischio o con controindicazione alla cardiocirurgia. Sicuramente il numero aumenterà parallelamente allo sviluppo di nuove protesi impiantabili per via transcatetere e alla possibile dimostrazione nel tempo che anche pazienti relativamente giovani si avvalgano con successo di tale forma terapeutica.

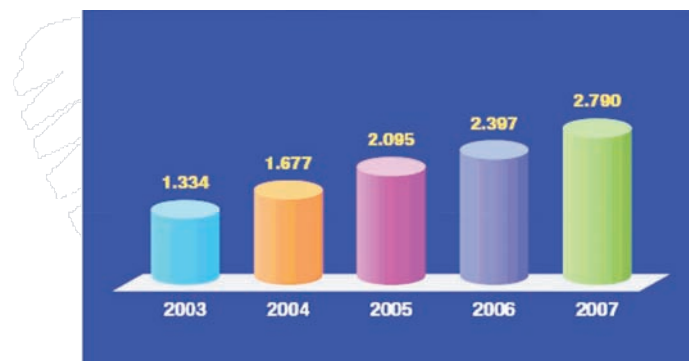
Si calcola che in Italia le indicazioni siano un migliaio/anno; vi è quindi spazio per una crescita, contenuta, che deve essere a carico di pochi, selezionati, centri di emodinamica con cardiocirurgia, training adeguato di interventistica strutturale, documentato nel corso degli anni. Non è certamente da consentire la diffusione a tutti i laboratori e comunque la scelta dei pazienti va condivisa con il cardiocirurgo. A tal proposito è di rilievo l'iniziativa della Federazione Italiana di Cardiologia di istituire un'apposita commissione cardiologica e cardiocirurgica, volta a formulare le linee guida in tal senso.

Dopo questa breve analisi dei dati di emodinamica e qualche commento personale, sembra opportuno completare con una esternazione che si spera sia oggetto di condivisione da parte dei lettori, sia nel metodo che nella sostanza.

Mai come negli ultimi anni la cardiologia interventistica è stata nel mirino dei suoi detrattori. I media hanno fatto da ampia cassa di risonanza per le conclusioni di alcuni studi e per quelle di comunicazioni presentate nei congressi di settore più prestigiosi, con l'effetto di lanciare messaggi allarmanti per una utenza non sempre preparata a discriminare tra le varie informazioni disponibili.

Un esempio lampante della necessità di una lettura critica dei lavori scientifici viene dallo studio COURAGE⁴, che ha valutato l'efficacia della PCI rispetto alla

Figura 19. Chiusura PFO/DIA



terapia medica ottimale tra i pazienti con malattia coronarica stabile, pervenendo alla conclusione che a 5 anni i due trattamenti non presentano alcuna differenza rispetto all'endpoint composito di morte da tutte le cause e reinfarto.

Tuttavia, una lettura più profonda di questo importante lavoro autorizza a fare alcune considerazioni:

- 1) la popolazione oggetto dello studio comprende 2287 pazienti, che corrispondono appena al 6.3% della popolazione inizialmente candidata all'arruolamento. Dei 1149 pazienti randomizzati a strategia interventistica, il 15.7% non è stato trattato o è stato perso al follow-up contro l'8.5% dei pazienti randomizzati a terapia medica ottimale;
- 2) lo studio ha raggiunto solo il 67% della potenza pre-specificata a causa di un tasso inaspettatamente basso di eventi nel braccio trattato in maniera conservativa, risultando quindi ampiamente sottodimensionato rispetto al suo ambizioso "design";
- 3) poiché la randomizzazione è avvenuta dopo la coronarografia, un "bias" di selezione a favore di una popolazione a più basso rischio angiografico non può essere escluso. Ciò spiegherebbe anche il basso tasso di mortalità annuo osservato nell'intera casistica (0.4%);
- 4) le modalità di trattamento sono state esemplari nel braccio randomizzato a terapia medica (con percentuali di raggiungimento degli obiettivi primari ben lontani dalla realtà clinica di tutti i giorni) e più discutibili nel braccio trattato con PCI. Malgrado il 70% dei pazienti avesse una malattia multivasale, solo la metà ha ricevuto più di uno stent e solo il 2.7% ha ricevuto un DES.

Senza scendere in ulteriori dettagli, è evidente che lo studio COURAGE, ipotizzando una riduzione dell'endpoint del 22% con la PCI rispetto alla sola terapia medica, abbia prefissato un obiettivo irrealistico che non trova giustificazione nel contesto della letteratura esistente. I risultati, pur confermando i benefici della PCI in termini di riduzione della sintomatologia e della necessità di ricorrere ad ulteriori rivascolarizzazioni, non possono quindi dirsi conclusivi rispetto all'endpoint primario.

Ciò in generale ci invita a riflettere sul fatto che una grande cautela e limpidezza di giudizio è richiesta a chi si accosta all'analisi della letteratura scientifica. La conoscenza dei metodi è un presupposto indispensabile per l'approccio ai risultati e nessun risultato può essere esteso a popolazioni diverse da quelle oggetto dello studio.

A maggior ragione, ancora più elevata deve essere la soglia critica quando ci si accosta a dati presentati in occasione di importanti congressi scientifici, ma non ancora oggetto di "peer-review" e di pubblicazione.

Il tema della sicurezza dei DES e del presunto eccesso di mortalità tardiva secondario a trombosi dello stent è paradigmatico. In assenza di un'attenta revisione dei dati, l'attenzione da riservare alla metanalisi su poche centinaia di pazienti appartenenti a studi non pesati per gli endpoint riferiti in sede di comunicazione, che Edoardo Camenzind presentò a Barcellona nel 2006, dovrà essere la stessa da riservare a quella del tutto an-

titetica e più rassicurante di Stone, condotta su oltre 170 000 pazienti, presentata all'American College of Cardiology e all'EuroPCR 2008: in entrambi i casi si tratta di ipotesi di lavoro, di momenti di riflessione, ma di nulla di per sé in grado di gettare l'opinione pubblica nello sconforto, o di rassicurarla in maniera definitiva.

Ben altro invece è il peso da dare alle metanalisi già oggetto di pubblicazione^{5,6}, che dimostrano che 1) quando le definizioni di trombosi dell'American Research Consortium vengono adottate appropriatamente lo svantaggio dei DES rispetto ai BMS perde in significatività e 2) i DES a rilascio di paclitaxel sono gravati da un'incidenza di trombosi tardiva lievemente superiore rispetto ai DES a rilascio di sirolimus.

Le ombre che qualche anno fa si sono allungate sinistramente sui DES e sul destino di milioni di persone sottoposte ad angioplastica sono state quindi particolarmente utili a consolidare i dati relativi all'efficacia e ad acquisire nuovi dati confortanti sulla sicurezza e sul tema della trombosi intrastent⁷.

Se i temi della sicurezza sembrano al momento aver trovato una loro definizione, molto deve essere ancora fatto per estendere il migliore trattamento al maggior numero di pazienti. Lo stesso studio COURAGE ha dimostrato una disparità di efficacia tra i centri ad alto volume e quelli meno performanti. Il problema della qualità delle prestazioni offerte dai laboratori di emodinamica è sempre di stretta attualità, e dati territoriali importanti sono attesi dallo studio OSCAR patrocinato dal GISE, che offrirà importanti informazioni sull'outcome generale e consentirà alle singole strutture di confrontare i propri risultati per meglio comprendere la propria posizione nel contesto nazionale e perseguire eventuali strategie di miglioramento dei propri standard.

Bibliografia

1. Elenco generale delle procedure effettuate nei laboratori italiani nel 2007. *Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* 2008; 3 (Suppl 1 al n 2): 12-29.
2. Attività dei laboratori di emodinamica. <http://www.gise.it>.
3. Salvi A, Bolognese L, Cavallini C, et al. Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva. *Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* 2008; 3 (Suppl 2 al n 2): 1-12.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
5. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
6. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1373-80.
7. De La Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al, for the ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TRombosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 986-90.