

Dottorato di Ricerca in Tecnologie Avanzate in Chirurgia

Coordinatore Prof. A. Filippini

Dipartimento di Scienze Chirurgiche “F. Durante”

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

Tesi di dottorato

Risultati a lungo termine di uno studio randomizzato sul ruolo della coronarografia preoperatoria sistematica prima dell'endoarterectomia carotidea nei pazienti con una malattia coronarica asintomatica

Relatore

Prof. Giulio Illuminati

Dottorando

Dott. Gianluca Ceccanei

Anno Accademico 2013-2014

Questo studio randomizzato è stato condotto da due centri chirurgici accademici e un servizio di chirurgia affiliato.

INDICE

INTRODUZIONE	Pag. 3
MATERIALI E METODI	Pag. 4
RISULTATI	Pag. 7
DISCUSSIONE	Pag. 9
BIBLIOGRAFIA	Pag. 13
FIGURE	Pag. 19
TABELLE	Pag. 23

INTRODUZIONE

La prevalenza della malattia coronarica (MC) tra i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia vascolare varia tra il 46 e il 71% [1,2] con complicanze coronariche postoperatorie osservate nel 20% dei casi entro 30 giorni dall'intervento chirurgico vascolare [3] e una incidenza di morte per infarto del miocardio a un anno che varia tra il 6 e il 10% [4-7]. Inoltre, un ampio studio retrospettivo di Hertzler et al hanno evidenziato che il BAC eseguito prima della chirurgia vascolare migliora i risultati a lungo termine. In un altro studio sugli eventi ischemici miocardici fatali successivi all'EAC, Hertzler et al. hanno dimostrato come la sopravvivenza a lungo termine tra i pazienti che non manifestavano sintomi di MC o segni all'ECG al momento dell'EAC fosse sovrapponibile a quella tra i pazienti con MC severa documentata alla coronarografia e successivamente trattata.

In accordo con questi studi molti specialisti hanno indicato l'intervento di bypass aortocoronarico (BAC) prima della chirurgia vascolare periferica, nei pazienti affetti da angina instabile ai quali il BAC offriva benefici in termine di sopravvivenza a lungo termine [10]. A dispetto delle linee guida di consenso, la strategia ottimale per il trattamento preoperatorio del rischio cardiologico tra i pazienti candidati a chirurgia vascolare periferica rimane fonte di controversia con una discordanza tra due cardiologi di circa il 54% e con un 25% che ritiene contraddittoria l'indicazione alla rivascolarizzazione miocardica [11]. Mentre alcuni studi riportano l'efficacia della coronarografia o della tomografia al Tallio seguita da rivascolarizzazione coronarica selettiva nella prevenzione dell'ischemia miocardica postoperatoria [12-15], altri non né evidenziano un sostanziale beneficio e pongono l'attenzione sul potenziale rischio di sanguinamento perioperatorio associato alla doppia terapia antiaggregante necessaria in caso di PTA [16-19].

In uno studio precedente abbiamo dimostrato come la coronarografia sistematica preoperatoria, seguita da rivascolarizzazione coronarica selettiva, riduca significativamente l'incidenza di IM postoperatorio dopo endoarterectomia carotidea (EAC) nei pazienti senza evidenza clinica di MC [20]. In questo studio riportiamo il lungo follow-up dello studio precedente, al fine di decidere se l'uso sistematico della coronarografia seguita da rivascolarizzazione coronarica selettiva riduca in modo significativo l'evenienza di un IM tardivo nei pazienti senza storia di MC al momento della chirurgia carotidea.

MATERIALI E METODI

Study design

Questo studio randomizzato è stato condotto presso due centri chirurgici universitari e un servizio affiliato. Lo studio è stato sovvenzionato con una donazione dell'Università di Roma. Il comitato istituzionale editoriale universitario ha approvato il protocollo di studio e tutti i pazienti sono stati informati mediante consenso.

Randomizzazione

E' stata eseguita mediante software e centralizzata

Criteri di eleggibilità

Come già riportato [20], i pazienti candidati a EAC sono stati inseriti nello studio solo se non vi era evidenza di MC, definita come l'assenza di qualsiasi segno clinico o dato anamnestico di malattia coronarica, associata alla mancanza di alterazioni elettriche di tipo ischemico all'ECG al momento del ricovero e con una frazione di eiezione ventricolare sinistra >50% ad un esame ecocardiografico trans-toracico.

Come evidenziato nel diagramma CONSORT (Fig.1) i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi. Nel gruppo A (n=216) tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia sistematica preoperatoria seguita eventualmente da PTA prima dell'EAC. In questo gruppo le stenosi coronariche sono state considerate significative se >75% e sono state trattate mediante PTA o BAC. La decisione di trattare le lesioni coronariche prima della chirurgia carotidea è stata presa durante un incontro multidisciplinare tra il chirurgo vascolare, il cardiologo emodinamista e il cardiocirurgo che assistevano il paziente.

Nel gruppo B (n= 210) i pazienti sono stati sottoposti a EAC senza ulteriori accertamenti cardiologici.

End-point dello studio

L'end-point primario dello studio è stata l'incidenza di infarto del miocardio (IM) come definito in precedenza. L'end-point secondario è stato il tasso cumulativo di sopravvivenza e l'intervallo libero da qualsiasi stroke.

Misura campione

Come già riportato nello studio CARP (profilassi per la rivascolarizzazione coronarica)[3] è stata osservata una incidenza di IM in circa il 20% dei pazienti dopo chirurgia vascolare periferica. Noi abbiamo incluso nel nostro studio due gruppi composti da più di 200 pazienti per osservare una riduzione del tasso di IM del 10%. Con un campione di questa grandezza, lo studio ha un potere dell'80% al livello significativo $<0,5$, di identificare una differenza di incidenza di IM del 10% tra i due gruppi di trattamento.

Outcomes

Dopo PTA, i pazienti del gruppo A sono stati sottoposti a EAC sotto regime di doppia antiaggregazione consistente in 100 mg/die di aspirina e 75 mg/die di clopidogrel. I pazienti candidati a BAC sono stati sottoposti ad intervento combinato di BAC/EAC e hanno ricevuto terapia a base di EBPM nel postoperatorio. I restanti pazienti non sottoposti a PTA o BAC sono stati operati di EAC in regime di antiaggregazione semplice consistita in 100 mg/die di aspirina. Tutti i pazienti in entrambi i gruppi hanno ricevuto una dose giornaliera di 40 mg di atorvastatina, iniziata una settimana prima dell'EAC. Inoltre 141 pazienti nel gruppo A e 152 nel gruppo B erano in terapia con beta bloccanti.

Alla dimissione dall'ospedale tutti i pazienti, indifferentemente se sottoposti o no a PTA, hanno ricevuto una doppia terapia antiaggregante giornaliera di 100 mg di aspirina e 75 mg di clopidogrel, per un anno. Successivamente il clopidogrel è stato sostituito con 250 mg di ticlopidina due volte al giorno, mentre l'aspirina è rimasta invariata. A tutti i pazienti sono stati inoltre prescritti 40 mg di Atorvastatina, mentre i beta bloccanti sono stati confermati nel 65% dei pazienti nel gruppo A e nel 72% del gruppo B. Le caratteristiche demografiche dei pazienti, le indicazioni all'EAC e i dettagli di tecnica chirurgica sono riassunti nella tabella 1.

Follow-up

Lo studio è stato condotto da Gennaio 2005 a Dicembre 2008. I pazienti sono stati visitati in una clinica ogni 6 mesi con un esame ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici che valutasse la pervietà della rivascolarizzazione carotidea eseguita in precedenza e lo stato della biforcazione carotidea controlaterale. Nella stessa visita è

stata valutata la funzione coronarica ed è stata registrata qualsiasi evidenza di malattia. Sono stati presi in considerazione anche eventuali ricoveri per altra causa. In caso di mancata presenza ad una visita di un paziente le informazioni sono state ottenute dai parenti, medici di base e cardiologi curanti. Oltre alla diagnosi basata sulle informazioni ottenute dalle cartelle cliniche del paziente, la diagnosi di IM è stata confermata da alterazioni specifiche all'ECG associate ad un aumento dei valori sierici di troponina, come descritto nella tabella 2. La diagnosi è stata confermata allo scannin TALLIUM e alla coronarografia. L'evidenza di IM in accordo con quanto sopra descritto è stata condizione necessaria per definire qualsiasi morte correlata all'IM. Tra i 216 pazienti del gruppo A, 68 (38,5%) avevano lesioni stenose significative a carico delle coronarie e 66 sono stati sottoposti a PTA da 1 a 8 giorni prima dell'EAC, mentre 2 pazienti sono stati sottoposti ad intervento combinato di ECA e BAC. nel gruppo B, tutti i pazienti sono stati sottoposti a EAC senza coronarografia preoperatoria. Il follow-up medio è stato di 43 ± 15 mesi. Cinque pazienti nel gruppo B (2,3%) sono stati persi durante il follow-up rispettivamente a 14,17,22,30 e 33 mesi, mentre nessun paziente è stato perso nel gruppo A.

Analisi statistiche

Le statistiche descrittive sono state calcolate mediante il t-test a due bracci e il test Chi-quadrato (Person e Fisher exact) al fine di valutare le differenze demografiche e le comorbidità tra i due gruppi.

Il tasso di libertà da IM tra i due gruppi è stato comparato mediante regressione di Kaplan-Meier, con il gruppo con la coronarografia sistematica come riferimento. I dati dei pazienti sono stati cancellati nel momento della perdita al follow-up e tale perdita è stata considerata un fallimento al momento dell'evento terminante (IM, morte e ictus). I test Long Rank sono stati utilizzati per analizzare i tassi di sopravvivenza cumulativi tra i due gruppi di trattamento.

Significatività statistica è stata considerata una $p < 0,05$.

RISULTATI

End-point primario: libertà da eventi miocardici ischemici maggiori

Nel corso dello studio, si sono verificati tre IM nel gruppo A (1,4%) e 33 IM nel gruppo B (15,7%; $p < ,001$). Nel gruppo A tutti e tre gli episodi di IM sono stati ritardati, uno dovuto a restenosi di una PTA eseguita prima dell'EAC e due IM si sono verificati in pazienti che presentavano una stenosi coronarica non significativa al momento del ricovero per EAC. Nessuno di questi eventi coronarici è risultato fatale. Dei 33 osservati nel gruppo B, 6 sono stati fatali e 27 sono stati risolti con successo con terapia medica isolata (7 casi), con BAC (2 casi) o con PTA (18 casi). L'intervallo libero da IM è riportato nella Figura 2. All'analisi del tasso di sopravvivenza mediante Kaplan-Meier si è evidenziata una differenza significativa tra i due gruppi A e B (Log-rank; 29,4; $p < ,001$). Per questo end-point, la libertà da IM a 5 anni è stata del $97,5 \pm 2,0\%$ nel gruppo A e del $79,0 \pm 3,8\%$ nel gruppo B, con una riduzione del rischio assoluto del 16,5% (95% CI; 11,0% - 23,0%) e una riduzione del rischio relativo del 93% (95% CI; 73% - 98%). *Il numero necessario di trattamenti (NNT) per riscontrare un IM nel gruppo sottoposto a coronarografia sistematica è pari a 6 (95% CI; 4,5-9,0).* Coxè stato utilizzato per valutare l'impatto di un numero diverso di fattori sulla popolazione di pazienti che hanno presentato un IM. Il modello di Cox è stato utilizzato con 9 differenti variabili indipendenti (età, sesso, iperlipidemia, diabete, ipertensione, AOAI, fumo, pregressi eventi ischemici cerebrali e coronarografia sistematica). Il modello completo contenente tutte le variabili ha messo in luce un cambiamento significativo nel 2-Log..... ($p = ,001$, dimostrando come le 9 variabili incidano significativamente nella probabilità che si verifichi un IM. Dopo una taratura sulle caratteristiche dei pazienti (Tabella 3) questo modello ha dimostrato una notevole riduzione nell'incidenza di IM nel gruppo di pazienti sottoposto a coronarografia sistematica preoperatoria se paragonata a quella dei pazienti dell'altro gruppo operati senza controllo coronarografico (HR, 0,076; 95% CI, 0,023 - 0,249; $p = ,001$). Inoltre i pazienti diabetici con più di 70 anni hanno evidenziato un incremento del rischio di IM con un HR di 2,79 (95% CI, 1,39 - 5,58; $p = ,004$) tra pazienti diabetici e non diabetici e un HR di 4,54 (95% CI, 2,20 - 9,34; $p = ,001$) tra pazienti con meno di 70 anni e più di 70 (Fig.3).

End-point secondario

Dopo un follow-up medio di 45 ± 13 mesi, si sono verificati 7 decessi nel gruppo A (3,2%), 5 per neoplasia polmonare, uno per stroke e uno per trauma. In questo gruppo non si sono verificati decessi correlati a IM. 18 decessi (8,6%) si sono verificati nel gruppo B, dei quali 6 dovuti a IM, 8 a tumore, 3 ad insufficienza renale in fase terminale e 1 a stroke. La sopravvivenza a 5 anni è stata del $95,8\% \pm 1,6\%$ nel gruppo A e del $88,4\% \pm 2,7\%$ nel gruppo B (Fig.4). Valutando l'analisi di Kaplan-Meier si nota come la sopravvivenza sia notevolmente più elevata nel gruppo A rispetto a quella del gruppo B (Log-Rank; Chi quadrato: 6,35, $p=,01$). In particolare anche la mortalità correlata a IM è risultata notevolmente più elevata nel gruppo B ($p=,01$). Nei due gruppi non si sono verificati stroke tardivi, sia ischemici che emorragici nel corso del follow-up.

DISCUSSIONE

Questo studio propone una coronarografia preoperatoria come strategia profilattica per tutti i pazienti candidati a EAC e dimostra come tale coronarografia sistematica eseguita prima dell'EAC, seguita da PTA o BAC selettivi, riduca significativamente l'incidenza di eventi ischemici miocardici tardivi, dopo rivascolarizzazione carotidea. Come detto in precedenza, ci sono differenti opinioni riguardo l'indicazione a rivascolarizzazione miocardica prima della chirurgia vascolare in elezione [11,21]. Trent'anni fa, Hertzler et al hanno pubblicato diversi studi su pazienti sottoposti a coronarografia sistematica prima della rivascolarizzazione periferica inclusa la rivascolarizzazione aortica [8], periferica degli arti [22] e l'endoarterectomia carotidea [9]. Questi studi hanno evidenziato che il 60% dei pazienti aveva una o più lesioni coronariche >70% di questi il 18% era affetto da malattia coronarica severa estesa ai 3 vasi coronarici e il 4% a lesioni del tronco comune. Hertzler ha dimostrato inoltre come in pazienti con MC severa, il BAC selettivo riduca la mortalità postoperatoria e a lungo termine rispetto ai pazienti che presentano lo stesso tipo di malattia coronarica e non siano sottoposti a BAC.

Questi primi risultati sono stati recentemente confermati da Dekker et al. [23] che hanno evidenziato una prevalenza del 56,8% di malattia coronarica significativa [95% CI 47,5 - 66] nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare senza storia di MC, durante l'esecuzione di una TC per la valutazione della componente calcifica delle lesioni aterosclerotiche, una TC coronarica e una RMN in diffusione con adenosina in caso di assenza di lesioni del tronco comune.

Comunque, poiché la coronarografia sistematica preoperatoria seguita da PTA o BAC non è una procedura scevra da complicanze, sono state mosse critiche riguardanti il rapporto rischio/beneficio di questa strategia. I due studi RCT, il CARP [3] e il DECREASE-V [24] hanno esaminato il ruolo della coronarografia sistematica preoperatoria prima della chirurgia vascolare maggiore. Nessuno di questi studi ha evidenziato qualche beneficio della rivascolarizzazione coronarica rispetto alla terapia medica prima della chirurgia vascolare.

Lo studio CARP ha valutato 5859 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare ma ne ha randomizzato solo l'8,9% escludendo solo i pazienti con lesioni del tronco comune. In una nuova analisi dello studio, Ward et al [25] in realtà hanno evidenziato come nei pazienti che avevano beneficiato di una rivascolarizzazione miocardica completa si

fossoro presentati pochi IM postoperatori. Inoltre la rivascolarizzazione miocardica preoperatoria aveva aumentato significativamente la sopravvivenza nei pazienti con malattia severa del tronco comune non trattata (4,6%) esclusi dallo studio [26].

Lo studio DECREASE-V ha randomizzato 101 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare e affetti da MC severa. Nell'indicazione alla rivascolarizzazione di questo studio il 100% dei pazienti aveva una storia di IM e il 47% di scompenso cardiaco congestizio. La mortalità postoperatoria è stata del 22% :::::::::::la rivascolarizzazione miocardica. Ovviamente i pazienti con lesioni multiple dei piccoli vasi non erano in condizione di essere sottoposti a BAC perché troppo malati o presentavano lesioni non trattabili mediante PTA.

Tralasciando queste critiche, il CARP e il DECREASE-V hanno avuto un grosso impatto sulla pratica clinica e sulle linee guida. Nelle linee guida dell'American Heart Association (AHA/American College of Cardiology(ACC)) pubblicate nel 2002 [10], la coronarografia è indicata in quei pazienti considerati a rischio di complicanza cardiaca postoperatoria, solo dopo risultato positivo di un test non invasivo. Più di recente ed in contraddizione con questi studi, Monaco et al [27] hanno dimostrato come una strategia basata sulla coronarografia sistematica preoperatoria seguita da rivascolarizzazione selettiva nei pazienti candidati a chirurgia vascolare periferica dia risultati migliori in termini di sopravvivenza e libertà da eventi ischemici cardiaci rispetto ad una strategia basata sulla rivascolarizzazione coronarica selettiva nei pazienti con test non invasivo positivo. In aggiunta alla possibilità di ridurre il rischio perioperatorio, questa strategia basata sulla coronarografia sistematica nei pazienti con rischio moderato candidati a chirurgia vascolare potrebbe permettere al medico curante di trattare con più efficacia la MC latente, aumentando la prevenzione secondaria a lungo termine di eventi ischemici cardiaci????[28].

I risultati di questo studio hanno sollevato la questione su come uno studio non invasivo che utilizzasse anche una TC con tallio dipiridamolo, eseguito in alternativa alla coronarografia, potesse adeguatamente stratificare il rischio di IM in pazienti candidati a EAC. Gli studi precedenti hanno dimostrato un sostanziale miglioramento in termini di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti candidati a chirurgia vascolare maggiore e sottoposti profilatticamente a esame TC con tallio seguita da rivascolarizzazione coronarica selettiva, inclusi quelli sottoposti a EAC [29,30].

L'esame con il tallio potrebbe comunque non essere un adeguato fattore predittivo di malattia coronarica, specialmente nei pazienti con lesioni severe del tronco comune o di tutti e tre i vasi, che sono ad alto rischio di infarto sia nel perioperatorio che a lungo termine.

Per queste ragioni abbiamo valutato in questo studio sulla coronarografia sistematica preoperatoria i pazienti con un ECG nella norma e senza storia di MC. Abbiamo dimostrato un sostanziale beneficio sulla riduzione degli eventi miocardici sia nel perioperatorio che nel follow-up a lungo termine. Dovrebbe essere sottolineato che la maggior incidenza di eventi miocardici ischemici nel gruppo B si è osservata in pazienti in terapia con statine, doppia antiaggregazione piastrinica e beta bloccanti.

In un recente studio prospettico sulle lesioni coronariche aterosclerotiche, l'incidenza di nuovi eventi ischemici a partire da lesioni coronariche non significative è stata dell'11,6% a 3,4 anni [31], sovrapponibile a quella osservata nel gruppo B di questo studio, con un follow-up della stessa durata. In questo studio l'incidenza di eventi ischemici coronarici tardivi è stata significativamente più bassa nel gruppo A (nessun IM perioperatorio e 3 IM tardivi 1,4%) che nel gruppo B (9 IM perioperatori e 24 tardivi 16%). E' evidente da questi risultati che la rivascolarizzazione coronarica eseguita prima dell'EAC in elezione migliora significativamente i risultati a lungo termine. Non è una sorpresa, visto che la prevalenza di MC dopo EAC raggiunge il 50% con una incidenza di eventi miocardici fatali a 5 e 11 anni rispettivamente del 5 e 13% nei pazienti senza iniziale evidenza di MC [9]. La nostra strategia di eseguire una coronarografia sistematica preoperatoria nei pazienti candidati a EAC non permette solo di ridurre l'incidenza di eventi ischemici miocardici postoperatori, ma modifica in modo favorevole anche l'evoluzione naturale della MC, riducendo il rischio di nuovi eventi ischemici tardivi e aumentando la sopravvivenza a lungo termine.

Un'altra importante critica mossa durante le prime fasi di questo studio è stata la possibilità di avere delle complicanze legate alla procedura coronarografica invasiva e di esporre senza ragione pazienti asintomatici ai rischi della coronarografia e della eventuale rivascolarizzazione coronarica. Il rischio di IM, documentato da un incremento dei markers cardiaci dopo procedura coronarografica e di rivascolarizzazione coronarica è stato recentemente quantificato tra il 5 e il 30% [32]. Resta comunque vero che un modesto incremento degli indici di sofferenza cardiaca dopo PTA, senza segni clinici o alterazioni dell'ECG, non sono state associate ad

incremento del tasso di mortalità o dell'incidenza di eventi ischemici coronarici ad un anno [33]. In questo studio non si è verificata alcuna complicanza miocardica, evidenziata da segni clinici, alterazioni elettrocardiografiche o documentabili da incremento dei valori plasmatici degli enzimi cardiaci. I rischi aggiunti del nostro approccio possono comunque essere considerati minimi.

Conclusioni

Il nostro studio dimostra come la coronarografia sistematica seguita da rivascolarizzazione coronarica selettiva prima dell'EAC nei pazienti con malattia coronarica asintomatica sia sicura e aumenti la sopravvivenza e la libertà da eventi ischemici miocardici nel lungo termine. Questi risultati provengono da uno studio piccolo e devono essere confermati da uno studio più grande. Dovrebbe inoltre essere considerata la possibilità di studiare questi pazienti con una TC/RMN coronarica in alternativa alla coronarografia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Sinha N, Babu S. Prevalence of coronary artery disease, lower extremity peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease in 110 men with an abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2004;94:1358-9.
- 2) Dieter RS, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown RL, Vitcenda M, Einerson J et al. Lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. *Vasc Med* 2003;8:233-6.
- 3) McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F et al. Coronary artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-804.
- 4) Roger VL, Ballard DJ, Hallett JW Jr, Osmundson PJ, Puetz PA, Gersh BJ. Influence of coronary artery disease on morbidity and mortality after abdominal aortic aneurysmectomy: a population-based study, 1971-1987. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1245-52.
- 5) Hollier LH, Plate G, O'Brien PC, Kazmier FJ, Gloviczki P, Pairolero PC et al. Late survival after abdominal aortic aneurysm repair: influence of coronary artery disease. *J Vasc Surg* 1984; 1:290-9.
- 6) Mc Falls EO, Ward HB, Santilli S, Scheftel M, Chesler E, Doliszny K. The influence of perioperative myocardial infarction on long-term prognosis following elective vascular surgery. *Chest* 1998;113:681-6.

- 7) Jamieson WR, Janusz MT, Miyagishima RT, Gerein AN. Influence of ischemic heart disease on early and late mortality after surgery for peripheral occlusive vascular disease. *Circulation* 1982; 66: 192-7.
- 8) Hertzner NR, Young JR, Kramer JR, Phillips DF, deWolfe VG, Ruschhaupt WF 3rd et al. Routine coronary angiography prior to elective aortic reconstruction: results of selective myocardial revascularization in patients with peripheral vascular disease. *Arch Surg* 1979;114:336-44.
- 9) Hertzner NR, Lees CD. Fatal myocardial infarction following carotid endarterectomy. Three hundred thirty-five patients followed 6-11 years after operation. *Ann Surg* 1981;194:212-18.
- 10) Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:542-53.
- 11) Pierpont GL, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Ward HB, McFalls EO Disparate opinions regarding indications for coronary artery revascularization before elective vascular surgery. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1124-8
- 12) Huber HC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc* 1992;67:95-8.

- 13) Gottlieb A, Banoub M, Sprung J, Levy PJ, Beven M, Mascha EJ. Postoperative cardiovascular morbidity in patients with coronary artery disease underscoring vascular surgery after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12:501-6.
- 14) Brilakis ES, Orford JL, Fasseas P, Wilson SH, Melby S, Lennon RJ et al. Outcome of patients undergoing balloon angioplasty in the two months prior to non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2005;96:512-4.
- 15) Rihal CS, Eagle KA, Mickel MC, Foster ED, Sopko G, Gersh BJ. Surgical therapy for coronary artery disease among patients with combined coronary artery and peripheral vascular disease. *Circulation* 1995;91:46-53.
- 16) Godet G, Riou B, Bertrand M, Fléron MH, Goarin JP, Montalescot G et al. Does preoperative coronary angioplasty improve post-operative cardiac outcome? *Anesthesiology* 2000; 93:129-40.
- 17) Abir F, Kakisis I, Sumpio B. Do vascular surgery patients need a cardiology workup? A review of preoperative cardiac clearance guidelines in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;25:110-7.
- 18) Back MR, Stordahl N, Cuthbertson D, Johnson BL, Bandyk DF. Limitations in the cardiac risk reduction provided by coronary revascularization prior to elective vascular surgery. *J Vasc Surg* 2002;36:526-33.

- 19) Goessens BMB, Visseren FLJ, Algra A, Banga JD, Van Der Graaf J. Screening for asymptomatic cardiovascular disease with non-invasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European guidelines on cardiovascular disease prevention: the SMART study. *J Vasc Surg* 2006;43:525-32.
- 20) Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, Mangieri E., Calio' F, Ceccanei G et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:139-45.
- 21) Raghunathan A, Rapp JH, Littoy F, Santilli S, Krupski WC, Ward HB et al. Postoperative outcomes for patients undergoing elective revascularization for critical ischemia and intermittent claudication: a subanalysis of the coronary artery revascularization prophylaxis (CARP) trial. *J Vasc Surg* 2006;43:1175-82.
- 22) Hertzner NR, Beven EG, Young JR. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984;199:223-33.
- 23) den Dekker MA, van den Dungen JJ, Tielliu IF, Jaspers MM, Oudkerk M, Vliegenthart R. Prevalence of severe subclinical coronary artery disease on cardiac CT and MRI in patients with extra-cardiac arterial disease. *Eur J Vasc Endo Vasc Surg* 2013;46:680-9.
- 24) Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, Bax JJ, Thomson IR, Hoeks SE et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a non-invasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. The DECREASE-V pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763-9.

- 25) Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L, Moritz TE, Larsen GC, Pierpont G et al.
Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:795-801.
- 26) Garcia S, Moritz TE, Ward HB, Pierpont G, Goldman S, Larsen GC et al. Usefulness of revascularization of patients with multivessel coronary artery disease before elective vascular surgery for abdominal aortic and peripheral occlusive disease. *Am J cardiol* 2008;102:809-13.
- 27) Monaco M, Stassano P, Di Tommaso LD, Pepino P, Giordano A, Pinna GB et al.
Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium to high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;8:989-96.
- 28) Landesberg G, Mosseri M. Prophylactic pre-operative coronary revascularization. Is the Phoenix awakening? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:997-8.
- 29) Landesberg G, Wolf Y, Schechter D, Mosseri M, Weissman C, Anner H et al.
Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29: 2541-8.
- 30) Landesberg G, Mosseri M, Wolf YG, Bocher M, Basevitch A, Rudis E et al.
Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after major vascular surgery. *Circulation* 2003;108:177-83.
- 31) Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.

- 32) Prasad A, Herrmann J Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011; 364:453-64.
- 33) Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 477-86

Fig. 1: CONSORT flowchart. Da gennaio 2005 a Dicembre 2008, sono stati valutati per lo studio 688 pazienti e 426 sono stati randomizzati.

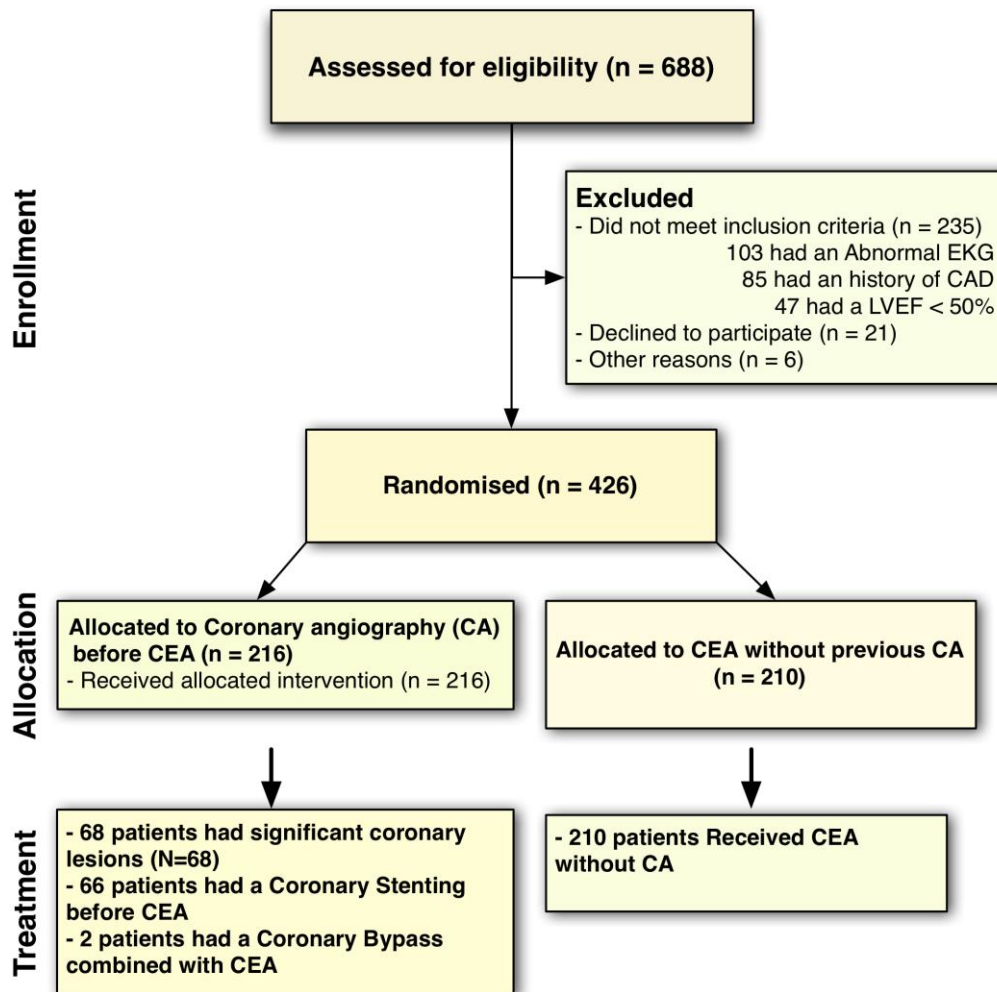
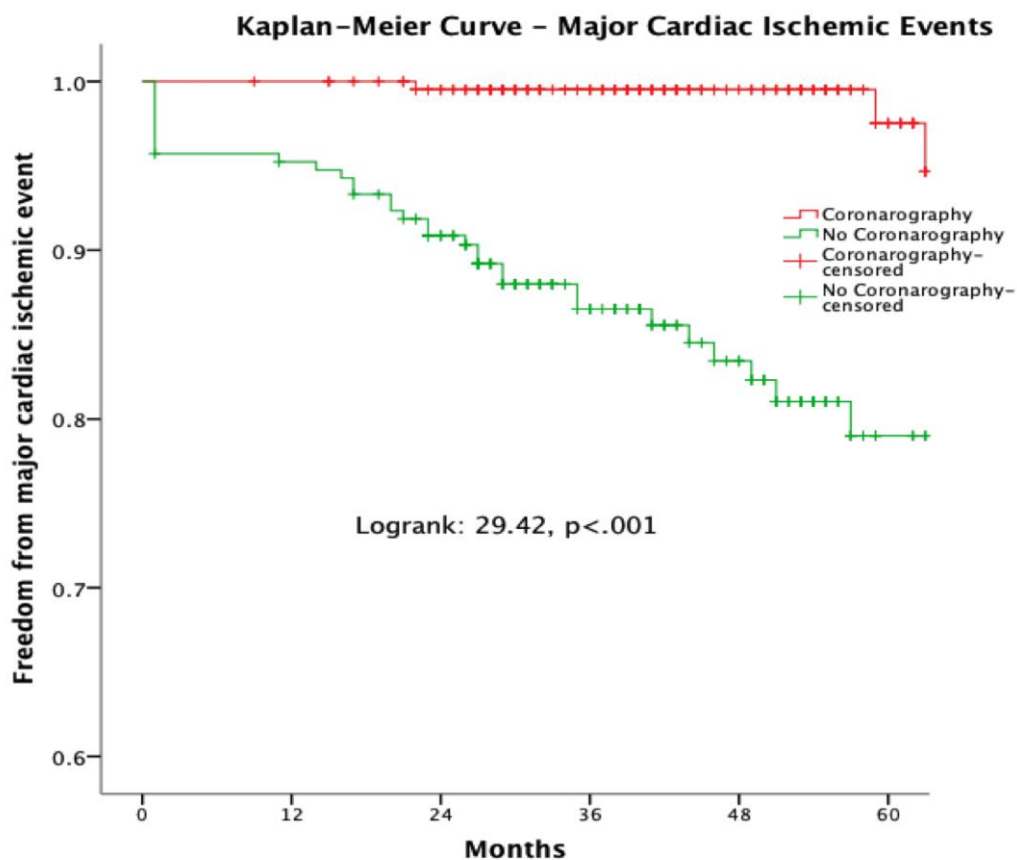


Fig. 2: Libert  da eventi ischemici cardiaci maggiori: la sopravvivenza cumulativa libera da IM   stata comparata tra i due gruppi utilizzando come riferimento il gruppo sottoposto a coronarografia. L'analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier ha evidenziato una differenza significativa (Log-rank; 29,4, $p < .001$) tra il gruppo A (coronarografia) e il gruppo B (no coronarografia). per questo end point la liberta da IM a 5 anni   stata del $97,5 \pm 2,0\%$ nel gruppo A e $79,0 \pm 3,8\%$ nel gruppo B con una riduzione del rischio assoluto del 16,5% (95%CI; 11,0%-23,0%), e una riduzione del rischio relativo del 93% (95%CI, 73%-98%).



Patients at risk					
Group A (n=216)	214	196	144	90	44
Group B (n=210)	198	173	109	75	30

Fig. 3: Hazards ratio: il grafico del rischio evidenzia un relativo aumento del rischio di eventi ischemici coronarici. L'asse Y rappresenta il rischio cumulativo. Questo modello dimostra una significativa riduzione del rischio di IM nei pazienti del gruppo A, sottoposti a coronarografia sistematica preoperatoria rispetto a quelli del gruppo B, operati senza esame coronarografico (HR, 0,076; 95% CI, 0,023-0,249; p =,001).

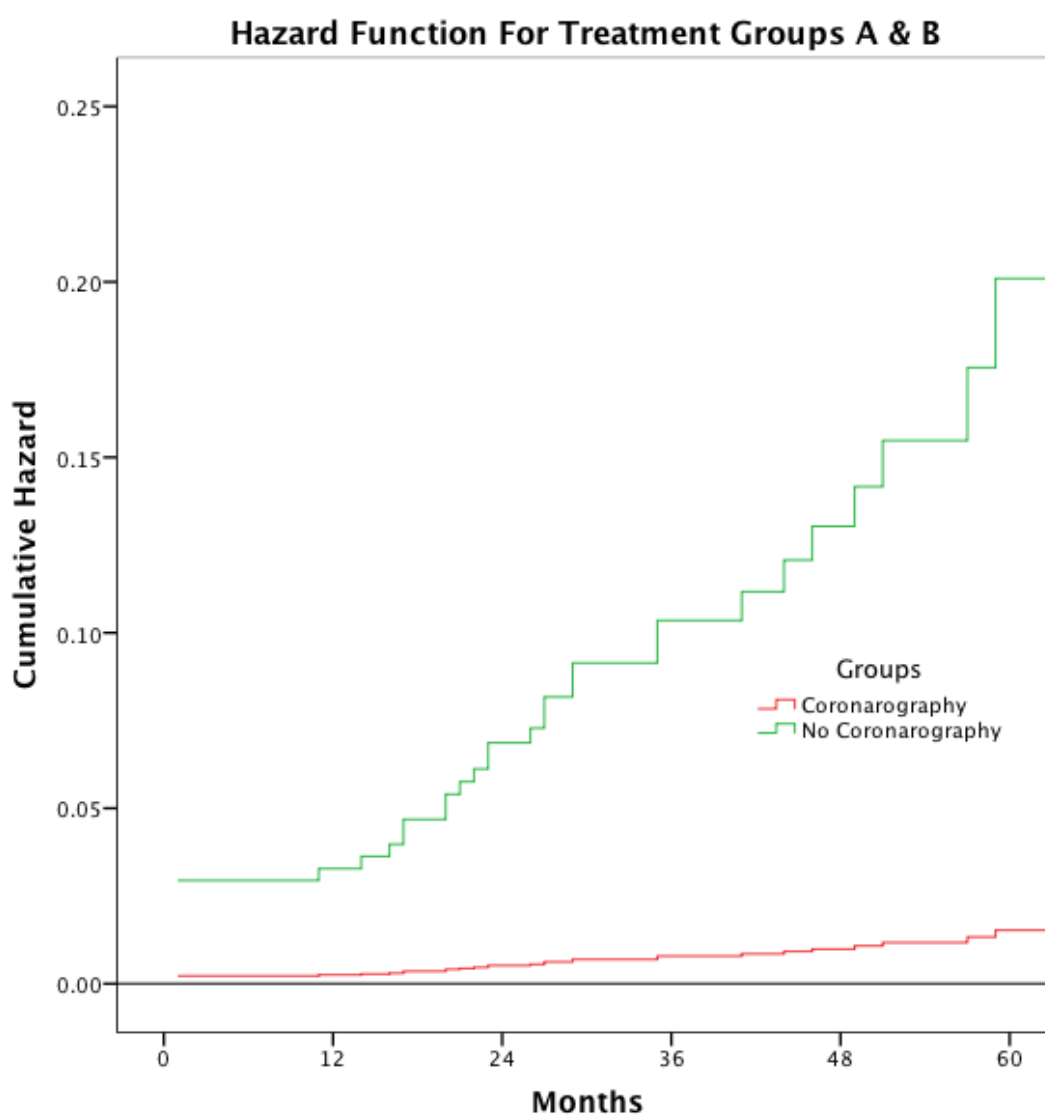
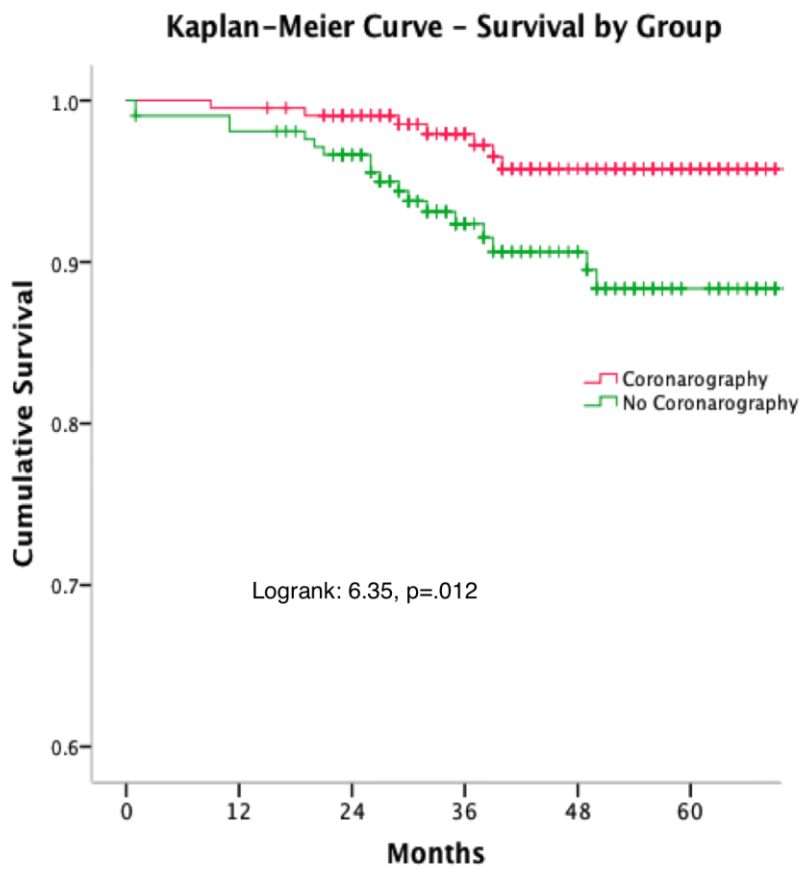


Fig. 4: Sopravvivenza a 5 anni secondo l'analisi di Kaplan-Meier. La sopravvivenza è stata del $95,8 \pm 1,6\%$ nel gruppo A con coronarografia e dell' $88,4 \pm 2,7\%$ nel gruppo B. La sopravvivenza risulta notevolmente più alta nel gruppo A comparata a quella del gruppo B (Log-Rank; Chi-Square: 6,35, $p = ,01$).



Patients at risk					
Group A (n=216)	214	199	146	91	45
Group B (n=210)	205	185	115	82	37

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti randomizzati alla coronarografia sistematica prima dell'endoarterectomia carotidea nel gruppo A o direttamente candidati a EAC nel gruppo B

Caratteristiche di base	Gruppo A N=216	Gruppo B N=210	Valori di p
Età, anni ± DS	77 ± 7	74 ± 7	0,79
Uomini (%)	140 (65)	143 (68)	0,60
Iperensione (%)	164 (76)	168 (80)	0,90
Fumatori attivi (%)	86 (40)	90 (43)	0,62
Iperlipidemia (%)	63 (29)	55 (26)	0,52
Diabete (%)	52 (24)	46 (22)	0,73
Arteriopatia ostruttiva arti inferiori(%)	22 (10)	17 (8)	0,40
Insufficienza renale cronica (%)	9 (4)	10 (5)	0,82
MC * nel Gruppo A			
1 vaso malato (%)	43 (20)		
2 vasi malati (%)	19 (9)		
3 vasi malati (%)	3 (1,5)		
Tronco comune (%)	3 (1,5)		
Indicazioni alla chirurgia Carotidea			
Asintomatica	157 (72)	151 (71)	0,56
TIA & Stroke	59 (28)	59 (28)	
Tecnica operatoria			
EAC con patch	177 (82)	176 (84)	
EAC per Eversione	39 (18)	34 (16)	0,76
Shunt Carotideo	26 (12)	19 (9)	0,27
Durata (minuti ± SD)	126±42	112±36	0,82

Tabella 2: Definizioni

Infarto del miocardio	<p>Infarto acuto del miocardio (IM) definito dall'incremento dei valori sierici di troponina con almeno un valore sopra al 99° percentile sopra ai valori limite di riferimento e almeno uno tra i seguenti parametri: (1) Nuovi e significativi cambiamenti del segmento ST onda T (ST-T) o nuovo blocco di branca sinistra (BBBS), (2) progressione di un'onda Q patologica all' ECG; (3) Evidenza iconografica di perdita di nuovo tessuto miocardico o di anomalie nella contrattilità parietale, inclusi l'identificazione di materiale trombotico intracoronarico alla coronarografia o all'autopsia. IM associato a procedura coronarica percutanea (PTA) è stato definito arbitrariamente da un aumento dei valori sierici degli enzimi cardiaci (>5 x 99th percentile) in pazienti con valori di base normali o un incremento >20% in pazienti con valori di base elevati.</p> <p>Durante il follow-up, se il paziente è stato visitato a distanza dall'evento acuto, sono stati utilizzati i seguenti parametri per definire IM: (1) Onda Q patologica con o senza sintomi in assenza di cause non ischemiche; (2) Evidenza iconografica di una regione con perdita di miocardio vitale.</p>
Accidente cerebrovascolare	Qualunque nuovo episodio di attacco ischemico transitorio o stroke

Tabella 3: Fattori associati agli eventi ischemici miocardici IM. Analisi del rischio sec. modello di COX

	B	ES	Wald test	Valori di <i>p</i>	Hazard Ratio	Hazard Ratio [95% IC]
Coronarografia vs. no coronarografia	- 2,578	0,607	18,039	0,001	0,076	0,023 – 0,249
Età <70 anni vs. Età ≥70 anni	1,383	0,364	14,416	0,001	3,989	1,953 – 8,146
Diabete vs no diabete	1,089	0,350	9,672	0,002	2,972	1,496 – 5,903
Uomini vs Donne	- 0,025	0,368	0,005	0,946	0,975	0,474 – 2,008
Iperlipidemia vs no iperlipidemia	-0,086	0,399	0,046	0,830	0,918	0,420 – 2,005
Accidenti Cerebrovascolari vs. no eventi	0,007	0,373	0,000	0,985	1,007	0,484 – 2,093
Ipertensione vs no ipertensione	0,122	0,460	0,071	0,790	1,130	0,459 – 2,785
AOAI vs no OAI	0,293	0,525	0,312	0,576	1,341	0,479 – 3,753
Fumatori vs. non fumatori	0,378	0,343	1,216	0,270	1,460	0,745 – 2,858

AOAI: Arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori; IC: Intervallo di confidenza; B: Coefficiente di regressione. ES: Errore Standard di B.

