

Valore prognostico del test dello stress nei pazienti di età superiore ai 75 anni con angina cronica*

Raban V. Jeger, MD; Michael J. Zellweger, MD; Christoph Kaiser, MD; Leticia Grize, PhD; Stefan Osswald, MD; Peter T. Buser, MD; Matthias E. Pfisterer, MD; per gli sperimentatori del TIME†

Obiettivi dello studio: Stabilire il valore prognostico del test dello stress (STRT) in pazienti di età > 75.

Protocollo: Studio clinico multicentrico prospettico randomizzato.

Centri: Presidi sanitari terziari.

Pazienti: Sono stati seguiti per 1 anno duecentonovantadue pazienti partecipanti al “trial of invasive vs medical treatment of elderly patients “di età > 75 affetti da angina cronica nonostante il trattamento con due o più farmaci anti-angina

Interventi: Lo STRT (nell’88% dei pazienti con ECG sotto sforzo; nel 12% dei pazienti con “imaging” sotto stress farmacologico) veniva eseguito quando possibile e l’insorgenza di ischemia veniva diagnosticata secondo le attuali linee guida. Gli outcome erano rappresentati dalla morte per qualsiasi causa e dall’occorrenza di infarto miocardico non fatale.

Risultati: I pazienti che potevano essere sottoposti a STRT (148) erano più giovani, avevano un profilo di rischio più basso, venivano trattati con un numero inferiore di farmaci, rispetto ai pazienti che non potevano essere sottoposti a STRT (144). La mortalità a 1 anno era dell’1,4% nei pazienti con STRT negativo (72 pazienti) rispetto al 5,3% dei pazienti con STRT positivo (76 pazienti) e al 13,7% dei pazienti non sottoposti a STRT a causa dei sintomi instabili (95%). Il corrispondente rapporto morte/infarto a un anno era di 2,8, 15,8, e 26%, rispettivamente. I tassi di mortalità, dopo essere stati aggiustati per le differenze basali, non erano significativamente diversi. Tuttavia, rispetto ai pazienti con STRT negativo, i tassi di infarto e morte/infarto rimanevano più alti nei pazienti con ischemia inducibile (“hazard ratio” [HR, rapporto di rischio] di 8,9 [p = 0,04]; e di 6,1 [p = 0,02]; rispettivamente) e nei pazienti non sottoposti a STRT per angina instabile (HR di 11,8 [p = 0,02] e di 8,6 [p = 0,004], rispettivamente).

Conclusioni: Lo STRT è un test praticabile negli anziani e fornisce importanti informazioni prognostiche per la gestione futura della patologia. I pazienti con STRT negativo dopo essere stati sottoposti a terapia hanno una buona prognosi e possono essere trattati con sistemi conservativi.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 2:32-39)

Parole chiave: anzianità; angina pectoris; malattia coronarica; ischemia miocardica; prognosi; test dello stress

Abbreviazioni: CAD = malattia coronarica; CCS = Canadian Cardiovascular Society; IC = intervallo di confidenza; HR = “hazard ratio” (rapporto di rischio); LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; MI = infarto del miocardio; STRT = test dello stress; TIME = “trial of invasive vs medical therapy in the elderly”

Il test dello stress (STRT) riveste un ruolo importante per la diagnosi e la valutazione prognostica della malattia coronarica (CAD).¹ Lo stress può consistere nello sforzo fisico, in uno stimolo farmacologico (per esempio con dobutamina, dipiridamolo o adenosina) o nel ritmo atriale. La sensibilità e la specificità di questi test dipendono largamente dalla prevalenza della CAD nella popolazione studiata² e sono generalmente più elevate negli studi per immagini rispetto agli studi con il solo ECG da sforzo.^{3,4} Sebbene questi test siano stati valutati ed applicati a pazienti giovani e di mezza età, non ci sono dati sul loro valore in pazienti molto anziani, in particolare in quelli di età superiore ai 75 anni.^{1,4,5}

Poiché la prevalenza e la gravità della CAD sono più elevate nei pazienti più anziani la sensibilità dello STRT non invasivo aumenta con l’età, mentre la specificità tende a diminuire. Inoltre, la massima capacità aerobica diminuisce dall’8 al 10% per ogni decade di vita negli uomini e nelle donne che conducono vita sedentaria, e la capacità di esercizio diminuisce di circa il 50% tra i 30 e gli 80 anni,¹ limitando così il rendimento diagnostico dello STRT da sforzo nelle popolazioni più anziane. Possibili comorbilità, quali ad esempio la malattia polmonare ostruttiva, le malattie vascolari periferiche, l’obesità, l’artrite e le malattie decondizionanti in generale sono i principali fattori che limitano l’esecuzione dei

test tra i pazienti più anziani e pertanto limitano l'accuratezza diagnostica dello STRT da sforzo. Pertanto nei pazienti più anziani può essere preferibile eseguire uno STRT farmacologico^{6,7} anche se la sua disponibilità è ancora limitata.

La prognosi può essere predetta dai risultati dello STRT ed è peggiore se vengono documentati fenomeni ischemici o se sono presenti ampie zone di tessuto cicatriziale che indicano una riduzione della funzione ventricolare sinistra. Per contro, se non si riscontrano tali anomalie, la prognosi è comparabilmente buona. Tuttavia, in molti studi⁸⁻¹³ la prognosi era peggiore se i pazienti non potevano essere sottoposti a STRT, particolarmente quello da sforzo. Ancora una volta, queste osservazioni sono basate su studi effettuati in pazienti giovani e di mezza età, ma ci sono pochissimi dati sul valore prognostico dello STRT nei pazienti molto anziani.

Per ovviare a questa mancanza (definire il valore prognostico dello STRT nei pazienti di età maggiore di 75 anni che si presentano con dolore toracico presumibilmente da angina pectoris) abbiamo effettuato una sub-analisi predefinita di tutti i pazienti arruolati nel "Trial of Invasive vs Medical Therapy in the Elderly" (TIME) che si presentavano con angina cronica^{14,15} e abbiamo effettuato il follow-up per un anno.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Nello studio TIME sono stati arruolati 301 pazienti di età > di 75 inviati ad uno dei 14 centri svizzeri per la valutazione dell'angina pectoris di classe 2 o superiore secondo la classificazione della Canadian Cardiovascular Society (CCS) anche se erano trattati con almeno due farmaci anti-angina. Per ogni paziente, lo STRT veniva raccomandato nella valutazione clinica di routine, per documentare la presenza di angina/ischemia malgrado il trattamento anti-angina standard. Successivamente, dopo che era stato dato il consenso informato, i pazienti venivano rando-

mizzati ad un intervento invasivo con angiografia coronarica seguita da rivascularizzazione, se attuabile, o all'ottimizzazione della terapia medica. Dallo studio venivano esclusi i pazienti con infarto acuto del miocardio (MI) nei 10 giorni precedenti, quelli con concomitante valvulopatia o altra malattia cardiaca, particolarmente lo scompenso cardiaco, quelli con altre malattie concomitanti invalidanti quali neoplasie o insufficienza renale grave, quelli che non desideravano sottoporsi alla rivascularizzazione, o coloro per i quali era impossibile effettuare la rivascularizzazione o aumentare o ottimizzare il trattamento medico. Lo studio TIME è stato approvato dal Comitato Etico della "Swiss Academy of Medical Sciences" e dai Comitati Etici locali di ciascuno dei 14 centri svizzeri. Tutti i pazienti davano il proprio consenso informato scritto.

STRT

Lo STRT veniva raccomandato per tutti i pazienti, ma la decisione sul tipo di test più appropriato e disponibile veniva lasciata agli investigatori locali. Se lo STRT non poteva essere eseguito, veniva chiesto se ciò era dovuto alla gravità o instabilità dei sintomi, alla presenza di comorbidità, al rifiuto da parte del paziente o a motivi logistici. Agli sperimentatori veniva raccomandato di effettuare questi test mentre i pazienti praticavano il loro trattamento standard e di attenersi alle linee guida standard. Generalmente veniva eseguito un test da sforzo con cicloergometro che si concludeva alla comparsa dei sintomi, ma nei pazienti che non potevano effettuare l'esercizio fisico veniva effettuata l'ecografia da stress con dobutamina o la scintigrafia miocardica perfusionale con dipiridamolo.

Il risultato dello STRT era considerato positivo se rispondeva ai seguenti criteri: 1) presenza di un tratto ST appianato o sottoslivellamento o soprasslivellamento ≥ 1 mm per almeno 80 ms dopo la fine del complesso QRS nell'ECG da sforzo;¹ 2) una nuova anomalia segmentale nel movimento parietale durante la perfusione con dobutamina evidenziata con l'ecografia in condizioni di stress e non presente a riposo;⁴ e 3) difetti reversibili della perfusione durante l'applicazione di dipiridamolo nella scintigrafia miocardica perfusionale.³

Analisi e follow up

Per la valutazione prognostica tutti i 301 pazienti dello studio TIME sono stati tenuti in osservazione per un anno al fine di evidenziare l'eventuale decesso o MI non fatale. Secondo il protocollo dello studio TIME,¹⁴ 150 dei 282 pazienti analizzati (51%) venivano randomizzati ad un trattamento invasivo con angioplastica coronarica seguita da rivascularizzazione, se fattibile, mentre 142 (49%) venivano trattati con l'ottimizzazione della terapia medica. Poiché gli outcome dopo un anno erano simili per entrambi i trattamenti anti-ischemici¹⁵ i pazienti non venivano suddivisi in base al trattamento assegnato dallo studio TIME per effettuare l'analisi degli outcome di questo studio. Per valutare se uno STRT positivo poteva predire la necessità di future ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta, questo veniva analizzato in maniera specifica nel sottogruppo di pazienti randomizzati alla terapia medica ottimizzata.

Analisi statistica

Lo studio è stato disegnato come uno studio multicentrico e tutte le analisi statistiche sono state effettuate nel centro di studio di Basilea, in Svizzera. Le variabili continue sono state riassunte come media \pm DS e il confronto tra i gruppi è stato effettuato usando il test t di Student o il test di Wilcoxon-Mann-Whitney. Il confronto delle variabili categoriche tra i gruppi

*Dalla Division of Cardiology (Dott. Jeger, Zellweger, Kaiser, Osswald, Buser, e Pfisterer), University Hospital Basel; Institute of Epidemiology (Dott. Grize), University of Basel, Basel, Switzerland.

†Nella nota 14 l'elenco degli sperimentatori dello studio TIME. Lo studio TIME è stato finanziato dalla Swiss Heart Foundation e dalla Adumed Foundation, Svizzera.

Manoscritto ricevuto il 19 settembre 2003; revisione accettata il 23 settembre 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Matthias E. Pfisterer, MD, Principal Investigator TIME, Head, Division of Cardiology, University Hospital, CH-4031 Basel, Switzerland; e-mail: pfisterer@email.ch

(CHEST 2004; 125:1124-1131)

veniva effettuato usando il test del χ^2 o il test esatto di Fisher. Le variabili di tempo con i valori monitorati venivano descritti usando il metodo di Kaplan-Meier e il confronto tra i gruppi veniva effettuato usando il test dei ranghi logaritmici e il modello del rischio proporzionale di Cox corretto per le differenze di base relative a sesso, età, comorbidità, fattori di rischio, storia di MI e frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Tutti i valori di p erano ottenuti con un test a 2 code e venivano considerati statisticamente significativi i valori $< 0,05$.

RISULTATI

Pazienti e test dello stress

Per 292 dei 302 pazienti dello studio TIME (97%) erano disponibili i dati relativi allo STRT. Per la rimanente percentuale di pazienti (3%) i dati non erano disponibili per motivi non noti. La popolazione di pazienti per l'analisi in questo studio era rappresentata da questi 292 pazienti.

Lo STRT è stato eseguito in 148 dei 292 pazienti (51%), mentre il test non poteva essere eseguito in 95 pazienti (33%) a causa di sintomi gravi e instabili, in 24 pazienti (8%) a causa della presenza di comorbidità invalidanti, in 24 pazienti (8%) per motivi logistici e in 1 paziente (0,5%) perché non dava il consenso. Dei 148 pazienti, 130 pazienti (88%) venivano sottoposti a test da sforzo con cicloergometro e 18 pazienti (12%) venivano sottoposti a STRT farmacologico (ecocardiografia sotto stress con dobutamina, nove pazienti; scintigrafia perfusionale miocardica con dipiridamolo, nove pazienti). In questi 148 pazienti, l'ischemia poteva essere identificata in 76 di essi (51%) mentre il test dava risultati negativi in 72 pazienti (49%) in trattamento standard. Pertanto, per confrontare la prognosi, i pazienti venivano suddivisi nei seguenti gruppi: 1) pazienti con STRT positivo (76 pazienti); 2) pazienti con STRT negativo (72 pazienti); 3) pazienti che non venivano sottoposti al test possibilmente a causa di una angina instabile (95 pazienti); 4) pazienti che non venivano sottoposti al test per altri motivi (es. comorbidità invalidanti, motivi logistici o rifiuto del paziente, 49 pazienti). Per i pazienti che venivano sottoposti a test con ciclo-ergometro, il carico medio di lavoro era di 79 ± 26 W e raggiungevano valori medi massimi di frequenza cardiaca di 115 ± 21 battiti/minuto, di pressione sistolica di 165 ± 25 mm Hg e di pressione diastolica di 83 ± 12 mmHg. Queste variabili relative allo sforzo fisico non differivano significativamente tra i pazienti con STRT positivo e negativo, e l'angina veniva riportata nel 72% dei pazienti con evidenza oggettiva di ischemia vs il 64% dei pazienti senza evidente ischemia ($p = 0,4$).

Caratteristiche basali

Le caratteristiche basali dei pazienti sono mostrate in Tabella 1. In media l'età dei pazienti era di 80 anni e quasi la metà era rappresentata da donne (43%). Tutti i pazienti erano fortemente sintomatici anche se in media ricevevano $2,5 \pm 0,6$ farmaci anti-angina. La maggior parte dei pazienti aveva un profilo di rischio per CAD considerevole e più della metà aveva una storia nota di CAD. Quasi un terzo dei pazienti aveva due o più importanti comorbidità. Rispetto ai pazienti che non venivano sottoposti a STRT, i pazienti che avevano effettuato lo STRT erano più giovani, più probabilmente di sesso maschile, avevano un'angina meno grave e meno comorbidità e meno frequentemente era presente una storia di scompenso cardiaco congestizio o MI. In questi pazienti la gravità dell'angina, valutata in base alla classe CCS, era inferiore così come inferiore era il numero di farmaci anti-angina con cui venivano trattati, in particolare nitrati, diuretici e digitale. I pazienti che non potevano effettuare lo STRT venivano inviati in ospedale più frequentemente per il trattamento di una sindrome coronarica acuta rispetto ai pazienti che potevano essere sottoposti al test. Nel gruppo di pazienti sottoposti a STRT non c'erano differenze di base significative tra i pazienti con ischemia e quelli senza. Tra i pazienti non sottoposti a STRT quelli che non lo eseguivano per motivi diversi dall'angina instabile più frequentemente presentavano anche dispnea (71% vs 51% rispettivamente; $p = 0,02$) e meno frequentemente avevano una storia di MI (37% vs 61% rispettivamente; $p = 0,006$) o ipertensione (55% vs 73%, rispettivamente; $p = 0,03$) rispetto a quelli non sottoposti a STRT per la presenza di sintomi instabili.

Outcome ad un anno in relazione ai risultati del test dello stress

Durante il primo anno di follow-up, 24 pazienti (8%) sono morti, 27 pazienti (9%) hanno avuto un MI non fatale, 48 pazienti (16%) hanno avuto o uno o entrambi gli eventi (Tabella 2). La mortalità era significativamente più bassa nei pazienti che avevano eseguito lo STRT rispetto a quelli che non lo avevano eseguito e la mortalità più bassa si registrava nei pazienti con STRT negativo (Figura 1). Lo stesso vale per le percentuali di MI non fatale, che erano significativamente più basse nei pazienti che avevano eseguito STRT rispetto a quelli che non lo avevano eseguito e la percentuale più bassa si registrava tra quelli senza ischemia provocabile. È importante notare che la più alta percentuale di MI non fatale si verificava nei pazienti non sottoposti ad STRT a causa di sintomi instabili. In accordo con queste osservazioni, le percentuali di morte/MI ad

Tabella 1—Caratteristiche di base*

Caratteristiche	Tutti (n = 292)	Test dello stress (n = 148)	Test dello stress non eseguito (n = 144)	Valore di p†
Informazioni generali				
Età, anni	80 ± 7	79 ± 3	81 ± 4	< 0,001
Femmine	43	37	49	0,03
Dispnea	57	55	58	0,70
Classe di angina pectoris, CCS	3,1 ± 0,9	2,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1	< 0,001
LVEF%	53 ± 12	56 ± 11	49 ± 13	< 0,001
Fattori di rischio				
Iperensione	62	57	67	0,082
Ipercolesterolemia	49	47	51	0,48
Fumo attuale	35	34	35	0,86
Storia familiare di CAD	35	34	35	0,74
Diabete mellito	23	18	29	0,02
Fattori di rischio ≥ 2	58	53	62	0,15
Storia clinica				
Pregresso MI	47	41	53	0,05
Pregressi PCI/CABG	17	20	13	0,22
Terapia farmacologia				
Aspirina	84	85	83	0,75
Beta-bloccanti	77	77	78	0,88
Nitrati	76	68	83	0,003
Calcio-antagonisti	51	51	50	0,96
Diuretici	38	31	45	0,02
Molsidomin	38	31	44	0,02
ACE-inibitori	29	25	33	0,15
Statine	24	23	26	0,59
Digitale	6	2	10	0,004
Farmaci anti-angina	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,1	0,03
Comorbidità				
Malattie vascolari periferiche	18	21	15	0,21
Pregresso CHF	14	8	21	0,001
Insufficienza renale cronica	13	12	13	0,64
Malattia polmonare cronica	8	6	10	0,25
BPCO	2	2	1	0,67
Pregresso ictus	9	6	13	0,06
Ulcera gastrica	6	3	8	0,07
Comorbidità ≥ 2	27	20	34	0,008

*I valori sono espressi come media ± DS o %, tranne se diversamente specificato; CABG = bypass coronarico; PCI = intervento coronarico percutaneo; ACE = enzima che converte l'angiotensina; CHF = scompenso cardiaco congestizio.

†I valori di p si riferiscono alle differenze tra i gruppi di pazienti che erano stati sottoposti al test dello stress vs quelli che non erano stati sottoposti.

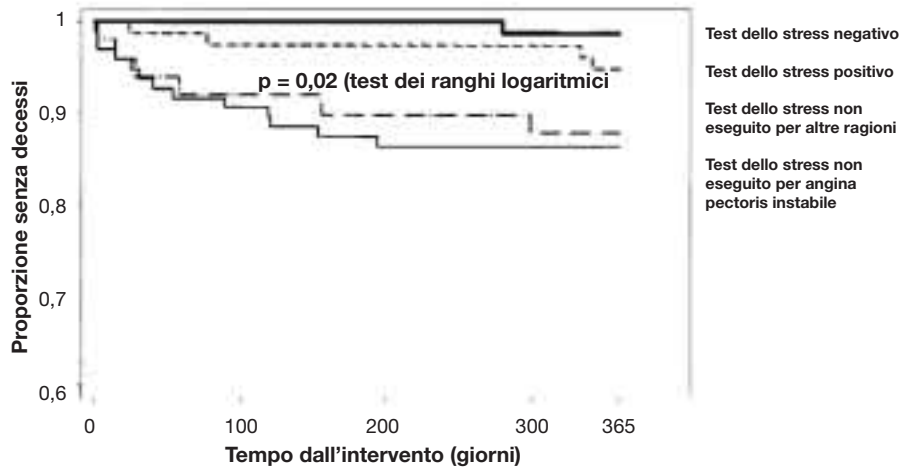
un anno erano significativamente più basse nei pazienti che avevano eseguito lo STRT rispetto a quelli che non lo avevano eseguito, e la percentuale più bassa si osservava nei pazienti senza ischemia

provocabile mentre quella più alta nei pazienti non sottoposti ad STRT a causa di sintomi instabili (Figura 2). Dopo correzione per le differenze di base come sesso, età, comorbidità, rischio elevato,

Tabella 2—Complicanze maggiori in relazione ai risultati dello stress test*

Variabili	Test dello stress		Valore di p	Ischemia indotta dal test dello stress		Valore di p	Test dello stress non eseguito		Valore di p
	Si (n = 148)	No (n = 144)		Si (n = 76)	No (n = 72)		Angina instabile (n = 95)	Altre ragioni (n = 49)	
Morte	3,4	13,2	0,003	5,3	1,4	0,37	13,7	12,2	0,81
MI	6,1	13,2	0,05	10,5	1,4	0,03	15,8	8,2	0,30
Morte/MI	9,5	23,6	0,001	15,8	2,8	0,01	26,3	18,4	0,31

*I valori sono espressi come %, tranne se diversamente specificato.



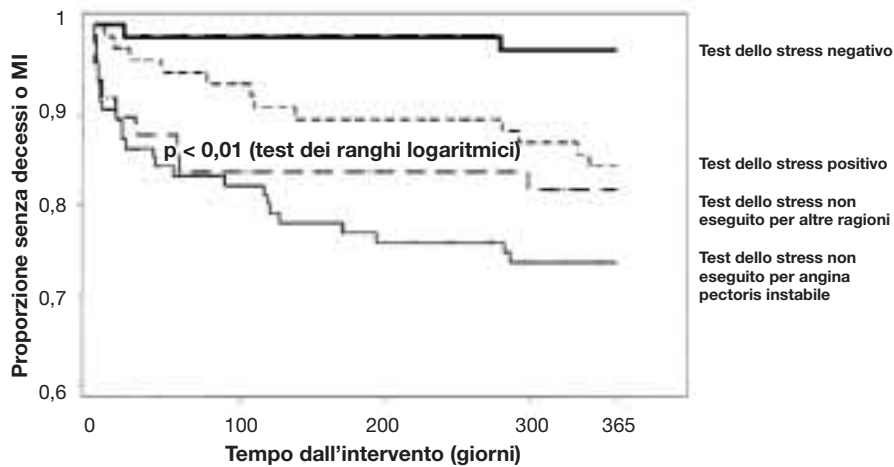
N. a rischio

Test dello stress negativo	72	72	72	71	71
Test dello stress positivo	76	74	74	74	72
Test dello stress non eseguito per altre ragioni	49	45	44	43	43
Test dello stress non eseguito per angina pectoris instabile	95	86	82	82	82

FIGURA 1. Sopravvivenza ad un anno in relazione all'esecuzione o non esecuzione del test dello stress, con pazienti suddivisi in base alla presenza o all'assenza di ischemia e la ragione per cui il test dello stress non veniva eseguito. La differenza significativa ($p = 0,02$ [test dei ranghi logaritmici]) si riferisce ai pazienti con ischemia verso quelli senza ischemia.

pregresso MI ed LVEF, il livello di rischio (HR) di morte era di 3,3 per i pazienti con STRT positivo (intervallo di confidenza (IC al 95%) da 0,4 a 29,5; $p = 0,29$) e di 5,8 per i pazienti non sottoposti a STRT a causa dell'angina instabile (IC al 95% da 0,7 a 46,4; $p = 0,09$) rispetto ai pazienti con STRT nega-

tivo (le differenze non erano più significative). Al contrario, le differenze nelle percentuali di MI non fatale rimanevano significative dopo correzione per le differenze basali rispetto ai pazienti con STRT negativo, con un HR di 8,9 per i pazienti con STRT positivo (IC al 95% da 1,1 a 71,4; $p = 0,04$) e di 11,8



N. a rischio

Test dello stress negativo	72	71	71	70	70
Test dello stress positivo	76	71	68	66	64
Test dello stress non eseguito per altre ragioni	49	41	41	40	40
Test dello stress non eseguito per angina pectoris instabile	95	78	72	70	70

FIGURA 2. Sopravvivenza ad un anno senza MI in base ai gruppi di pazienti come descritto in Figura 1. La differenza significativa ($p < 0,01$ [test dei ranghi logaritmici]) si riferisce alla tendenza tra i quattro gruppi. Si veda la Figura 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

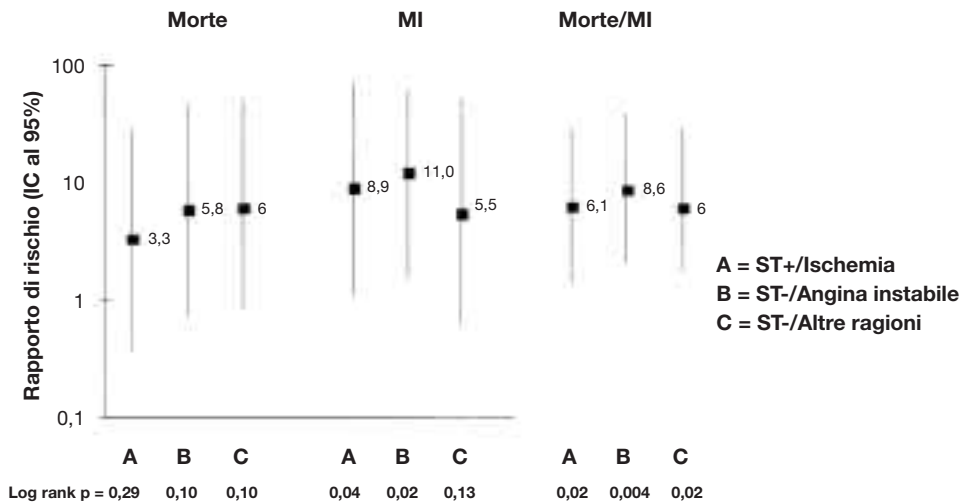


FIGURA 3. HR (“hazard ratio” = rapporto di rischio) di morte e/o MI nei diversi gruppi rispetto ai pazienti con STRT (test dello stress) negativo (corretto per le differenze di base) ST+ = STRT eseguito; ST- = STRT non eseguito.

per i pazienti non sottoposti a STRT a causa di sintomi instabili (IC al 95% da 1,5 a 90,6; $p = 0,018$). Similmente, gli HR rimanevano significativi per morte e/o MI rispetto ai pazienti con STRT negativo, così come segue: per i pazienti con STRT positivo erano di 6,1 (IC al 95% da 1,4 a 27,4; $p = 0,018$); e per i pazienti non sottoposti a STRT a causa di sintomi instabili erano di 8,6 (IC al 95%, da 2,0 a 37,0; $p = 0,004$) (Figura 3).

Valore predittivo dello STRT per le ospedalizzazioni e le rivascolarizzazioni

Nell’analisi “intention-to-treat” dello studio TIME, la rivascolarizzazione per la presenza di sintomi refrattari era necessaria soprattutto nei pazienti assegnati al trattamento medico rispetto al trattamento invasivo (48% vs 10%, rispettivamente; $p < 0,001$). Il possibile potere predittivo dello STRT sulla necessità di ospedalizzare i pazienti per sindrome coronarica acuta o sulla necessità di effettuare una rivascolarizzazione è stato analizzato in 142 pazienti assegnati ai trattamenti medico ottimizzato. L’ospedalizzazione si è resa necessaria in 6 di 37 pazienti (16%) con STRT negativo, in 11 di 42 pazienti (26%) con STRT positivo ed in 13 di 63 pazienti (21%) non sottoposti a STRT (differenza non significativa). Similmente, le percentuali di rivascolarizzazione non erano significativamente diverse (46%, 26% e 54%, rispettivamente, per i tre gruppi di pazienti; differenze non significative). Questo suggerisce che lo STRT non predice quale paziente avrà bisogno dell’ospedalizzazione o della rivascolarizzazione per sintomi ischemici refrattari.

DISCUSSIONE

L’analisi del valore prognostico dello STRT in pazienti di ottanta anni con angina cronica sottoposti a terapia medica standard ha permesso di evidenziare diverse importanti scoperte. In primo luogo, il test da sforzo limitato dai sintomi può essere effettuato in più della metà di questi pazienti. Secondo, il test ha valore prognostico nonostante i pazienti siano trattati con farmaci antiangina. Per ciò che riguarda l’MI non fatale e la combinazione morte/MI non fatale, nei pazienti che potevano essere sottoposti a STRT l’outcome era migliore rispetto ai pazienti che non potevano essere sottoposti al test. Gli outcome migliori sono stati riscontrati nei pazienti che venivano sottoposti a STRT e nei quali non compariva ischemia mentre erano in trattamento farmacologico, mentre la più alta percentuale di eventi è stata osservata in pazienti che non potevano effettuare lo STRT per la presenza di sintomi instabili a riposo. Questo suggerisce che i pazienti più anziani con STRT negativo in trattamento farmacologico standard hanno una prognosi piuttosto buona (percentuale molto bassa di morte e di eventi ischemici non fatali) e che potrebbe non essere necessario sottoporli a valutazione con metodi invasivi in vista di una possibile rivascolarizzazione.

Valore predittivo dello STRT nei pazienti più anziani

Sono stati pubblicati solo pochi studi sullo STRT nei pazienti di età >75 anni. Quando il punteggio di Duke¹⁶ veniva applicato a pazienti di età superiore a 75 anni non veniva evidenziato alcun valore predittivo.¹⁷ Una possibile spiegazione per questo risultato negativo era l’alta proporzione di pazienti che non

erano in grado di effettuare l'esercizio fisico abbastanza a lungo da indurre ischemia (sottoslivellamento del tratto ST o angina) in modo da raggiungere un punteggio di Duke a basso rischio. Di conseguenza, la maggior parte dei pazienti veniva classificata nel gruppo di rischio intermedio e l'analisi non evidenziava alcun valore prognostico. Un altro studio¹⁸ dimostrava il significato prognostico dello STRT in una popolazione di pazienti di età ≥ 65 in termini di carico di lavoro raggiunto. Tuttavia, uno STRT positivo era associato all'insorgenza di eventi cardiaci solo in soggetti di età < 65 anni. Nel nostro studio il carico di lavoro, i valori di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa raggiunti erano comparativamente bassi, tuttavia erano raggiunti durante sforzo fisico limitato dai sintomi in pazienti di 80 anni in trattamento farmacologico anti-anginoso. Poiché questa analisi ha dimostrato un forte valore predittivo per questo tipo di STRT nei pazienti più anziani, i parametri convenzionali definiti per i pazienti più giovani potrebbero avere un significato limitato in quelli più anziani.

Nelle popolazioni di pazienti più giovani, il valore prognostico del test da sforzo è stato ripetutamente documentato¹ ed è stato osservato che i pazienti che non possono effettuare il test da sforzo hanno il rischio più alto, da 4 a 9 volte, rispetto ai pazienti che possono effettuare il test.^{9,10,12,13} Ciò è in accordo con le osservazioni fatte nel nostro studio per i pazienti più anziani per i quali il rischio di morte o MI non fatale era di 7,7 volte superiore rispetto ai pazienti che avevano effettuato lo STRT. Gli outcome migliori sono stati osservati nei pazienti più anziani nei quali il test non induceva ischemia che avevano un ottimo tasso di sopravvivenza ad un anno, pari al 98,6%. Al contrario di ciò che riguarda gli eventi importanti (morte per qualsiasi causa o MI), i risultati del test non predicavano quale paziente non avrebbe risposto alla terapia medica ottimizzata. Nel periodo di un anno, i pazienti non sottoposti a STRT o quelli con documentata ischemia durante STRT non avevano percentuali significativamente più alte di ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o la necessità di rivascolarizzazione rispetto ai pazienti nei quali il test non induceva ischemia. Pertanto, malgrado i risultati del test sembravano predittivi degli outcome essi non predicavano quale paziente avrebbe risposto alla terapia farmacologica ottimizzata e quale no.

Rischi relativi allo STRT nei pazienti più anziani

Diversi studi minori¹⁹⁻²¹ hanno dimostrato che lo STRT è applicabile ai pazienti di età ≥ 60 anni. Ciò è in accordo con i nostri dati ottenuti in una popolazione di pazienti di età ≥ 75 anni nella quale quasi

l'88% di tutti i pazienti selezionati per essere sottoposti a STRT era in grado di effettuare il test da sforzo su ciclo-ergometro nonostante l'età avanzata e l'alta percentuale di comorbidità. Solo nel 12% dei pazienti è stato effettuato un test farmacologico a causa di alterazioni dell'ECG non diagnostiche, disturbi del ritmo o inabilità fisica. Potenzialmente esiste un rischio più alto di complicanze dovute allo STRT nei pazienti più anziani a causa dell'elevato numero di comorbidità e dell'elevata prevalenza di CAD, ma diversi studi hanno dimostrato che lo STRT è un test sicuro.^{1,6,21,22} Ciò concorda con la nostra esperienza, infatti nel nostro studio non si è verificato alcun evento avverso durante il test da sforzo.

Limiti di questo studio

I dati presentati sono basati su un'analisi retrospettiva di dati raccolti prospettivamente e, pertanto, sono soggetti a limitazioni. Inoltre, i numeri dei pazienti erano limitati. Tuttavia, questo rappresenta il primo studio che valuta il valore prognostico dello STRT in pazienti sintomatici di età ≥ 75 anni trattati sistematicamente per sintomi ischemici. In questi pazienti, tutti i test sono stati effettuati in corso di terapia anti-angina in modo da stabilire se i pazienti erano sintomatici nonostante la terapia. Questo deve essere considerato quando si interpretano i dati, perché la massima frequenza cardiaca e la massima pressione arteriosa raggiunte erano più basse di quanto ci si sarebbe aspettato. Tuttavia, è importante notare che i test erano limitati dai sintomi e l'analisi effettuata si riferisce a questo tipo di test. Infine, l'ECG da sforzo ed i test farmacologici con immagini sono stati analizzati insieme perché il numero di pazienti per questo ultimo tipo di test era troppo piccolo per effettuare un'analisi separata. L'obiettivo dello studio era comunque quello di stabilire il valore prognostico di uno STRT positivo e non il confronto tra i diversi test.

CONCLUSIONI

L'analisi di pazienti di 80 anni con angina cronica sottoposti a terapia standard anti-anginosa, dimostra che lo STRT è fattibile in più della metà dei pazienti ed aggiunge informazioni rilevanti per la gestione della patologia. I pazienti con ischemia inducibile nonostante il trattamento anti-angina e quelli che non sono in grado di effettuare lo STRT per la presenza di sintomi instabili hanno un rischio di 6 e 8 volte maggiore, rispettivamente, di morte/MI non fatale rispetto ai pazienti senza ischemia, e questi pazienti possono trarre beneficio da una valutazione per l'eventuale intervento di rivascolarizzazione. Al

contrario, pazienti senza ischemia inducibile durante STRT hanno un outcome favorevole ad un anno e non necessitano trattamenti con metodi invasivi, che presentano rischi associati. Pertanto, l'esecuzione di uno STRT dovrebbe essere incoraggiata nella gestione clinica dei pazienti più anziani con CAD cronica per le informazioni prognostiche che può fornire in vista delle decisioni sui possibili trattamenti.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo tutti i pazienti che hanno partecipato allo studio gli sperimentatori, i collaboratori ed il comitato degli eventi critici.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gibbons RJ, Balady CJ, Timothy Bricker J, 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). *Circulation* 2002; 106:1883-1892
- 2 Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation* 1969; 39:759-774
- 3 Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging; report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:521-547
- 4 Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography); developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95:1686-1744
- 5 Amanullah AM. Diagnostic and prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Echocardiography* 2000; 17: 587-595
- 6 Hashimoto A, Palmar EL, Scott JA, et al. Complications of exercise and pharmacologic stress tests: differences in younger and elderly patients. *J Nucl Cardiol* 1999; 6:612-619
- 7 Fleg JL. Diagnostic and prognostic value of stress testing in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:190-194
- 8 Froelicher VF, Perdue S, Pewen W, et al. Application of meta-analysis using an electronic spread sheet to exercise testing in patients after myocardial infarction. *Am J Med* 1987; 83:1045-1054
- 9 Krone RJ, Dwyer EM Jr, Greenberg H, et al. Risk stratification in patients with first non-Q wave infarction: limited value of the early low level exercise test after uncomplicated infarcts; the Multicenter Post-Infarction Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:31-39
- 10 Ronnevik PK, von der Lippe G. Prognostic importance of predischARGE exercise capacity for long-term mortality and non-fatal myocardial infarction in patients admitted for suspected acute myocardial infarction and treated with metoprolol. *Eur Heart J* 1992; 13:1468-1472
- 11 Arnold AE, Simoons ML, Detry JM, et al. Prediction of mortality following hospital discharge after thrombolysis for acute myocardial infarction: is there a need for coronary angiography? European Cooperative Study Group. *Eur Heart J* 1993; 14:306-315
- 12 Chaitman BR, McMahon RP, Terrin M, et al. Impact of treatment strategy on predischARGE exercise test in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Trial. *Am J Cardiol* 1993; 71:131-138
- 13 Vilella A, Maggioni AP, Vilella M, et al. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data-base; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto. *Lancet* 1995; 346:523-529
- 14 TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:951-957
- 15 Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003; 289:1117-1123
- 16 Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325:849-853
- 17 Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1475-1481
- 18 Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000; 132:862-870
- 19 Gaul G. Stress testing in persons above the age of 65 years: applicability and diagnostic value of a standardized maximal symptom-limited testing protocol. *Eur Heart J* 1984; 5(suppl):51-53
- 20 Glover DR, Robinson CS, Murray RG. Diagnostic exercise testing in 104 patients over 65 years of age. *Eur Heart J* 1984; 5(suppl):59-61
- 21 Pool J, Scheffer MC, Simoons ML, et al. Clinical value of exercise testing in elderly patients. *Eur Heart J* 1984; 5(suppl):47-50
- 22 Gill TM, DiPietro L, Krumholz HM. Role of exercise stress testing and safety monitoring for older persons starting an exercise program. *JAMA* 2000; 284:342-349