

## I test d'ischemia nel follow-up del paziente sottoposto a rivascularizzazione coronarica percutanea

Nicola Cicorella\*, Francesca Fozzato\*, Luisa Zanolla°, Roberto Zanini\*

\* Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera "Carlo Poma" - Mantova

° Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Verona

### Riassunto

Attualmente i controlli strumentali nel follow-up (F.U.) dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) non sono ancora standardizzati e, in un contesto caratterizzato da un incremento esponenziale di tali procedure, questo comporta una difformità tra le abitudini prescrittive ed un incremento di procedure diagnostiche nel tentativo di identificare la restenosi.

Circa la metà dei pazienti con restenosi dopo PCI rimane asintomatica, quindi molti medici applicano una **strategia "sistemica" di follow-up**, mentre altri richiedono un test di ischemia nei **solli pazienti che sviluppano sintomi**. In letteratura mancano studi randomizzati di confronto tra le due strategie e inoltre non vi sono dati che confermino che l'incidenza di eventi avversi venga ridotta da un eventuale re-intervento in pazienti asintomatici. In tale scenario diventa fondamentale la stratificazione del rischio di restenosi per definire il follow-up più appropriato.

### Summary

The number of patients undergoing percutaneous coronary revascularization is increasing, so they need a well-defined follow-up-programme. In Literature there are few clinical evidences, so that follow-up-strategy after percutaneous coronary intervention (PCI) is not standardized: this implies a heterogeneity in medical behaviour and an increase in diagnostic procedures, aiming to identify restenosis. Half of patients affected by restenosis after PCI is asymptomatic, so many Cardiologists use a routine functional testing strategy, while others a symptom-driven one. In Literature there are only observational data and registries comparing two strategies, but randomized studies are lacking. The prognostic importance of reintervention on silent restenosis is not well established. Prognostic importance of new intervention on silent restenosis is not well established. Restenosis risk plays a major role in defining follow-up strategy: low-risk asymptomatic patient should be evaluated by stress imaging 2 years after PCI, while in high-risk patient we should ask a stress test earlier, but non before 6 months, in order to reduce false positives.

**Parole chiave:** Follow-up, Angioplastica coronarica percutanea, Imaging stress test, Restenosi silente

**Key words:** Follow-up, Percutaneous Coronary Intervention, Imaging stress test, Silent restenosis

### Premessa

Il numero di pazienti sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica percutanea (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) è notevolmente aumentato negli ultimi anni e quindi se si considera la prevalenza della cardiopatia ischemica e l'aumento dell'incidenza con l'invecchiamento della popolazione, il numero potenziale di pazienti per cui occorre definire un programma di follow-up (F.U.) diventa considerevole.

I controlli clinici e strumentali dopo PCI non sono ancora standardizzati; in letteratura ci sono scarse evidenze scientifiche, che si traducono in poche raccomandazioni a livello di Linee-Guida. Ciò porta

alla difformità tra le abitudini prescrittive<sup>1</sup> e all'incremento di procedure diagnostiche, nel tentativo di identificare precocemente la re-stenosi silente, con conseguente aumento anche delle diagnostiche invasive. Ne deriva che i costi saranno proiettati "su una traiettoria insostenibile"<sup>2</sup> e in tale scenario l'appropriatezza diagnostica diventa imperativa.

Lo scopo di questa revisione è quello di illustrare le attuali evidenze scientifiche e le incertezze esistenti in merito al follow-up dopo PCI nel paziente asintomatico.

### La ricerca dell'ischemia silente

Il paziente che rimane asintomatico dopo una pro-

cedura di PCI può sviluppare ischemia silente in seguito a progressione di malattia o a restenosi. La ricerca sistematica dell'ischemia silente diviene giustificata se la sua presenza ha implicazioni prognostiche e terapeutiche e questo rappresenta ancora un argomento ancora dibattuto e controverso<sup>3</sup>.

La restenosi può essere identificata con varie metodiche diagnostiche: un primo livello è costituito dal test ergometrico (T.E.), un successivo livello dai test con imaging, eco-stress e scintigrafia miocardica da sforzo.

Nel 2001 una meta-analisi di Garzon et al.<sup>4</sup> confrontava l'efficienza diagnostica delle diverse metodiche in pazienti con vario rischio di restenosi dopo PCI, con la restenosi definita come una riduzione del diametro coronarico > 50%. È stato evidenziato che il T.E. presenta una bassa sensibilità (46%) e una specificità del 77% mentre la scintigrafia ha una miglior sensibilità del 87% con una sovrapponibile specificità del 78% e l'eco-stress presenta un valore intermedio di sensibilità del 63% e migliore specificità dell'87%.

I pazienti con basso rischio pre-test di restenosi risultavano avere un elevato valore predittivo negativo (V.P.N) con uno qualunque di questi test, ovvero un test negativo era indicativo di buona prognosi. Il V.P.N andava decrescendo al crescere delle classi di rischio e, nei pazienti a rischio più elevato, solo la scintigrafia forniva un V.P.N dell'86%. Gli Autori sottolineano l'opportunità di riservare i test con imaging a pazienti con rischio medio-elevato di restenosi, ma con la consapevolezza che anche in questi pazienti esiste un numero consistente di falsi positivi, come indicato dai valori di specificità.

In una meta-analisi<sup>5</sup> pubblicata nel 2003 gli Autori concludono che la probabilità pre-test di restenosi nel primo mese dopo la PCI era intorno al 20%, per crescere al 90% ad un anno di distanza. Durante il primo mese dalla PCI nessuna delle metodiche era in grado di individuare con accuratezza la restenosi; più tardivamente, a 7-9 mesi di distanza dalla PCI, l'accuratezza diagnostica si dimostrava elevata per la scintigrafia (84%) e per l'eco-stress (82%), rispetto al solo T.E. (62%). Infatti, una scintigrafia eseguita troppo presto (nelle prime 4 settimane dopo la PCI) può portare più frequentemente a falsi positivi, dovuti ad esempio a miocardio ibernato/stunned o ad effetti transitori del trauma locale, e non riflette quindi una restenosi<sup>6</sup>.

Da sottolineare che queste meta-analisi, hanno valu-

tato studi in cui era ancora alta la percentuale di pazienti trattati con la sola angioplastica; se si considera che con il BMS l'incidenza di restenosi si riduce, la probabilità pre-test di restenosi diminuisce e conseguentemente anche il valore predittivo.

### La prognosi dell'ischemia silente

La percentuale di restenosi è di circa il 30-40% dopo un intervento di angioplastica coronarica, del 20-30% dopo l'impianto di un bare metal stent (BMS)<sup>7</sup> e < 10% di un drug eluting stent (DES)<sup>8</sup>. Si verifica da un mese a 6-8 mesi di distanza dalla procedura di PCI.

Circa la metà dei pazienti con restenosi dopo PCI rimane asintomatica; la sintomatologia sembra quindi rappresentare un predittore inadeguato di restenosi<sup>9</sup> e la presenza di angina prima della rivascularizzazione non esclude che un'eventuale restenosi si manifesti in forma silente<sup>10</sup>.

In uno studio<sup>11</sup> su 152 pazienti sottoposti a PCI con posizionamento di stent e ad una successiva scintigrafia a 5 mesi, l'incidenza di eventi avversi e infarto miocardico dopo 40 mesi di F.U., era significativamente più bassa nei pazienti senza ischemia inducibile (1% e 2%, rispettivamente) rispetto a quelli con ischemia silente (15% per entrambi gli eventi). Risultati analoghi sono stati ottenuti da Pfisterer et al.<sup>12</sup> che hanno seguito 109 pazienti con restenosi che avevano evidenza di ischemia alla scintigrafia eseguita 6 mesi dopo PCI: il 61% di essi era asintomatico. Dopo un F.U. di 2 anni, l'incidenza di eventi avversi era maggiore nei pazienti con ischemia silente rispetto a quelli senza ischemia (17% vs 8%). In uno studio di Zellweger et al.<sup>13</sup> sono stati sottoposti a scintigrafia 356 pazienti dopo 6 mesi dalla PCI ed impianto di stent, e seguiti clinicamente per 4 anni. La prognosi dei pazienti con ischemia silente era migliore di quella dei pazienti con angina, ma peggiore rispetto a quella dei pazienti senza ischemia. Gli eventi avversi (morte, infarto miocardico non fatale e rivascularizzazione tardiva), sono avvenuti rispettivamente nel 32%, 17% e 52% dei casi<sup>14</sup>. L'assenza di ischemia inducibile come indicatore di un'ottima prognosi a distanza è stata confermata da uno studio italiano<sup>10</sup> che ha arruolato pazienti ad alto rischio di re-stenosi dopo intervento di rivascularizzazione incompleta e sottoposti a scintigrafia 6 mesi dopo PCI. I pazienti senza ischemia alla scintigrafia erano a basso rischio di eventi avversi rispetto a quello con ischemia moderata/severa.

Infine, uno studio italiano<sup>15</sup> ha validato l'utilità prognostica dell'eco-stress in 1063 pazienti sottoposti a PCI, il 42% dei quali era asintomatico, seguiti per un F.U. di 20 mesi. Predittori indipendenti di mortalità erano l'età, il *wall motion score index* a riposo e l'ischemia all'eco-stress. La mortalità a 5 anni era del 20% nei pazienti con ischemia inducibile e del 9% nei pazienti senza ischemia inducibile ( $p = 0.006$ ).

#### Quale strategia adottare?

Di seguito abbiamo riportato i pochi studi che hanno valutato l'impatto dei due tipi di strategia per individuare la restenosi: una **strategia "selettiva"**, con l'utilizzo di test nei soli pazienti che sviluppano sintomi, motivata dalla constatazione che la qualità di vita e l'incidenza di eventi avversi non vengono ridotti da un eventuale re-intervento in pazienti asintomatici<sup>16</sup>. In alternativa una **strategia "sistemica"**, ossia un uso routinario dei test provocativi, motivato dal fatto che un'eventuale ischemia silente da restenosi intrastent ha un impatto prognostico anche nei pazienti a basso rischio.

Nel 2008 è stato pubblicato lo studio **AFTER (Angioplasty Follow-up: Tests and Events Registry)**<sup>17</sup>, un registro prospettico multicentrico italiano sui percorsi di F.U. dopo PCI in 12 centri di Cardiologia. Sono stati arruolati 473 pazienti sottoposti a PCI con un F.U. di 1 anno. Il 66% di questi pazienti è stato sottoposto ad almeno un test funzionale (di questi il 58% a 1 solo test, il 31% a 2 test e l'11% a 3 test funzionali). Questi accertamenti sono stati effettuati da 0.2 a 11.5 mesi dopo la PCI, con una mediana di 3.2 mesi. All'analisi multivariata fattori predittivi di utilizzo di test funzionali erano un F.U. eseguito nel Centro che aveva effettuato la PCI (R.R. 2.64, C.I. 1.43-4.86,  $p = 0.002$ ) e, con relazione inversa, la giovane età (R.R. 0.94, C.I. 0.91-0.97,  $p < 0.001$ ) ed un minor numero di coronarie stenotiche (R.R. 0.60, C.I. 0.43-0.84,  $p = 0.003$ ), mentre l'insorgenza di nuovi sintomi (che è l'unica indicazione di classe I delle Linee-Guida) non era correlata all'esecuzione di test funzionali. Dal registro emerge che l'utilizzo dei test non invasivi non era influenzato dalle Linee-Guida, il timing di tali test spesso era troppo precoce e i pazienti con più probabilità di restenosi (e di eventi avversi) venivano sottoposti a test non invasivi meno frequentemente rispetto a quelli a basso rischio.

Lo studio **ADORE (Aggressive Diagnosis Of Restenosis)**<sup>18</sup> è un trial prospettico randomizzato di confronto fra strategia "sistemica" di F.U. (T.E. alla sesta settimana e scintigrafia al sesto mese) e "selettiva" in 348 pazienti sottoposti ad angioplastica. La capacità funzionale e la qualità di vita a nove mesi non sono risultati significativamente diversi nei due gruppi. L'incidenza di procedure invasive era simile nei due gruppi e queste erano costituite soprattutto da sole coronarografie senza successiva rivascolarizzazione. Nonostante il trial non fosse dimensionato per la valutazione di eventi clinici, è stata osservata una maggiore frequenza di ospedalizzazione per angina instabile nei pazienti seguiti con la strategia di routine. Gli autori evidenziano l'assenza di vantaggi nella strategia "sistemica" dopo un intervento di PCI.

Nel 2007<sup>19</sup> è stato pubblicato l'**ADORE II** con un disegno simile a quello dell'**ADORE**, ma condotto su 84 pazienti ad alto rischio (diabete mellito, PCI multivasale, disfunzione ventricolare sinistra, PCI della discendente anteriore prossimale). Al F.U. a nove mesi lo stato funzionale, valutato dai METs realizzati al T.E., risultava maggiore nei pazienti arruolati nel braccio routinario ( $10.3 \pm 2.6$  vs  $8.6 \pm 3.0$ ,  $p = 0.013$ ), mentre nessuna differenza è emersa riguardo la qualità di vita. Inoltre non ci sono state differenze significative tra i due gruppi in termini di nuove procedure o eventi clinici, anche se lo studio non era dimensionato a tale scopo.

Nel 2004 il registro prospettico multicentrico osservazionale **ROSETTA**<sup>20</sup> ha arruolato 788 pazienti rivascolarizzati con PCI (solo il 58% è stato sottoposto a stenting) e ha cercato di valutare se una strategia di F.U. routinario avesse un impatto sull'incidenza di procedure cardiache invasive e sugli eventi cardiaci avversi nei sei mesi successivi ad una PCI. Il sottogruppo di pazienti sottoposti a test routinario ha eseguito una media di 1,5 test nei primi sei mesi contro 0,3 nel gruppo della strategia selettiva. Si è osservata l'estrema precocità della maggioranza dei test, a distanza di un mese dalla PCI e come il test d'ischemia prescritto più frequentemente fosse il T.E. (75%) seguito dagli stress-imaging.

Il F.U. basato sulla strategia routinaria non si associava all'incremento delle procedure invasive (coronarografia: 13.9% vs 17.5%, NS; PCI: 8.4% vs 8.7%, NS; bypass aorto-coronarico: 2.1% vs 3.3%, NS) anche

perché il test d'ischemia positivo costituiva raramente un'indicazione a ripetere la coronarografia (8%). Gli eventi clinici erano meno frequenti nel gruppo sottoposto a test di routine soprattutto per quanto riguarda l'incidenza di angina instabile (6.1% vs 14.4%;  $p = 0.001$ ) e di morte (0% vs 2.2%;  $p = 0.02$ ), mentre l'incidenza di infarto miocardico (0.4% vs 1.6%; NS) non differiva statisticamente significativa. All'analisi multivariata i test funzionali di routine restavano fattori predittivi di riduzione degli eventi clinici compositi (O.R. 0.45; 95% I.C. 0.24-0.81;  $p = 0.008$ ). Questo risultato, considerando i limiti di un registro, potrebbe essere attribuibile alla precocità nell'identificare i pazienti a rischio oppure semplicemente alle differenze cliniche dei pazienti.

#### Le indicazioni delle Linee-Guida

Le Linee-Guida **AHA/ACC** sull'angioplastica, pubblicate nel 2006<sup>21</sup>, scoraggiano la prescrizione routinaria del T.E, mentre consigliano di sottoporre di routine alla valutazione funzionale solo i soggetti ad alto rischio (disfunzione ventricolare sinistra, con coronaropatia multivasale o della discendente anteriore prossimale, con un risultato subottimale dopo rivascolarizzazione, con familiarità per morte improvvisa, con diabete mellito o quei pazienti che svolgano mansioni particolarmente a rischio). Nelle Linee-Guida della **AHA/ACC**<sup>22</sup> sul test da sforzo, il T.E. dopo PCI nella ricerca dell'eventuale restenosi presenta indicazione solamente in classe IIB e nell'ambito di una popolazione ad alto rischio; lo stesso livello di indicazione è attribuito al monitoraggio periodico di pazienti asintomatici, ma che siano sempre ad alto rischio. È importante sottolineare come il test routinario del paziente asintomatico sia in classe III, cioè vi sia accordo sull'inutilità della procedura. Il T.E. dopo PCI, trova indicazione in classe I per valutare pazienti con sintomatologia ischemica ricorrente. La *American Society of Echocardiography* dà indicazione all'eco-stress<sup>23</sup> per l'individuazione della restenosi tardiva se sono presenti sintomi, siano essi tipici o meno, mentre colloca in classe III la valutazione di routine in pazienti asintomatici.

In un documento pubblicato da un gruppo di società scientifiche americane<sup>24, 25</sup> viene considerato ragionevole e accettato il test d'ischemia dopo 2 anni dalla PCI nel paziente che fosse asintomatico prima della rivascolarizzazione, mentre è ritenuto inappropriato entro 2 anni dalla PCI se il paziente rimane asintomatico.

Tali indicazioni sono confermate dalle Linee-Guida congiunte delle società cardiologiche americane e della *American Society of Nuclear Medicine*<sup>26</sup> che considerano non indicata la valutazione di routine in pazienti asintomatici, mentre è a favore dell'utilizzo della scintigrafia (classe IIa) dai 3 ai 5 anni dopo un intervento di PCI, in una popolazione ad alto rischio, nella quale il rischio di restenosi è elevato. Nessuna indicazione in merito al F.U. dei pazienti rivascolarizzati in corso di PCI primaria<sup>27, 28</sup>.

#### Discussione

I test d'ischemia richiesti nel F.U. dei pazienti sottoposti a PCI vengono utilizzati principalmente per identificare l'ischemia silente (da restenosi intrastent o da progressione di malattia) in modo tale da ridurre gli eventi clinici avversi. In letteratura esistono scarse evidenze sulle strategie e sui timing dei test d'ischemia e questo comporta l'assenza di percorsi standardizzati con conseguenti difformità tra le abitudini prescrittive<sup>1</sup>.

Nei pochi studi<sup>10, 12, 11, 13, 14, 15</sup> che hanno valutato la prognosi dei pazienti con restenosi silente, questa era migliore di quella dei pazienti con ripresa di angina, ma peggiore rispetto a quella dei pazienti senza ischemia inducibile. Bisogna sottolineare che tali studi sono stati condotti in periodi in cui l'utilizzo di farmaci cardio-attivi non era estensivo e l'uso di stent era limitato. Inoltre, non esistono dati che ci confermino che l'incidenza di eventi avversi venga ridotta da un eventuale re-intervento in pazienti asintomatici. A fronte di un'importanza prognostica dubbia, si osserva come vengano richiesti molti test funzionali alla ricerca di ischemia silente e il 75% delle indicazioni di tali test è in classe III delle Linee-Guida dall'**AHA/ACC**<sup>17</sup>: spesso sono eseguiti troppo precocemente e nei confronti di pazienti a minor rischio. Nonostante il T.E. sia il test d'ischemia più richiesto nel F.U. del paziente sottoposto a PCI<sup>17, 20</sup>, solo i test di imaging hanno la capacità di valutare la localizzazione e l'estensione dell'area ischemica e quindi di individuare i pazienti asintomatici a più alto rischio di futuri eventi avversi<sup>12, 11, 13, 15</sup>.

Il T.E. può svolgere ancora un ruolo importante<sup>22</sup> in quei pazienti a rischio elevato nei quali il valore pre-test di restenosi (e quindi il valore predittivo del test) sia elevato<sup>4</sup>.

Se gli studi clinici hanno mostrato l'assenza di vantaggi clinici nella "strategia di routine"<sup>18, 19, 20</sup>, probabilmente la strategia "guidata" dai soli sintomi sareb-

be riduttiva. Per la scelta del timing, fondamentale è la stratificazione del rischio e l'identificazione di quei pazienti a rischio aumentato, nei quali è importante evidenziare precocemente un'eventuale ischemia silente che va ad influenzare la prognosi.

I test d'ischemia andrebbero richiesti dopo almeno 6 mesi da una PCI, soprattutto in pazienti che sono stati sottoposti a procedure complesse, nei quali il rischio di restenosi sia elevato<sup>24, 26</sup> e in quelli che fossero asintomatici prima della PCI. Invece si può considerare un test d'ischemia anche dopo 2 anni dalla procedura nei pazienti sottoposti a procedure semplici, nei quali il rischio di restenosi è basso. Una proposta operativa è riassunta nella Fig. 1, in cui si identificano 4 sottogruppi di pazienti a seconda della presenza o meno di sintomi prima della PCI e del rischio di restenosi.

Va ricordato infine l'utilità di effettuare i test d'ischemia in costanza di terapia al fine di identificare il sottogruppo dei pazienti con ischemia prognosticamente rilevante, che è proprio quella non controllabile dalla terapia medica<sup>29</sup>.

## Conclusioni

In un contesto nel quale il numero di pazienti sottoposti a PCI sta crescendo in modo esponenziale di-

## Bibliografia

- Gidengil C, Garzon P, Eisenberg MJ. Functional testing after percutaneous transluminal coronary angioplasty in Canada and the United States: a survey of practice patterns. *Can J Cardiol* 2000; 16: 739-46.
- Redberg RF. The appropriateness imperative. *Am Heart J* 2007; 154: 201-2.
- Xanthos T, Ekmektzoglou KA, Papadimitriou L. Reviewing myocardial silent ischemia: specific patient subgroups. *Int J Cardiol* 2008; 124: 139-48.
- Garzon P, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001; 17: 41-8.
- Dori G, Denekamp Y, Fishman S, Bitterman H. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal angioplasty:

venta fondamentale impostare un F.U. clinico-strumentale standardizzato per ottimizzare le risorse e identificare correttamente i pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci avversi. Nonostante tutti i documenti di consenso concordino nell'evitare l'uso routinario dei test di ischemia in pazienti asintomatici, essi continuano ad essere prescritti, in special modo il T.E., che ha oltretutto una bassa sensibilità, specificità e un basso V.P.N. Dovrebbero essere utilizzati maggiormente i test di stress-imaging che hanno mostrato migliori percentuali in termini di sensibilità e specificità rispetto al T.E.

Infine, per meglio definire il timing è importante la stratificazione del rischio: i pazienti a basso rischio di restenosi ed asintomatici andrebbe valutati almeno dopo 2 anni dalla

PCI, mentre quelli ad alto rischio possono essere valutati più precocemente ma dopo almeno 6 mesi dalla procedura di PCI. Purtroppo i dati in letteratura sono ancora scarsi e quindi la valutazione a lungo termine del paziente asintomatico rivascolarizzato andrebbe esaminato in grandi trial per ottenere migliori evidenze.

## Abbreviazioni:

V.P.: valore predittivo, V.P.N.: valore predittivo negativo, T.E.: test ergometrico, F.U.: follow-up

- a review of performance. *J Intern Med* 2003; 253: 253-62.
- Angiolillo DJ, Giordano A. Role of myocardial perfusion imaging after coronary revascularization in symptom-free patients: are low-risk patients really low? *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 550-3.
  - Moreno R, Fernández C, Alfonso F, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: A meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1964-72.
  - Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
  - Galassi AR, Tamburino C. Follow-up of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J* 2005; 6: 530-539.
  - Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, et al. Usefulness of exercise myocardial scintigraphy in multivessel coronary disease after incomplete revascularization with coronary stenting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 207-15.

- Cottin Y, Rezaizadeh K, Touzery C, et al. Long-term prognostic value of 201TI single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging after coronary stenting. *Am Heart J* 2001; 141: 999-1006.
- Pfisterer M, Rickenbacher P, Kiowski W, et al. Silent ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: incidence and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1446-54.
- Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 33-40.
- Bergmann SR, Giedd KN. Silent ischemia: unsafe at any time. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 41-4.
- Cortigiani L, Sicari R, Bigi R, et al. Usefulness of stress echocardiography for risk stratification of patients after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1170-4.
- Mazzarotto P, Pristipino C, Burzotta F, et al. I percorsi di follow-up clinico e strumentale dopo angioplastica coronarica: rationale e protocollo dello studio AFTER (Angioplasty Follow-up: tests and events registry). *Il giornale italiano di cardiologia invasiva* 2006; 1: 29-31.
- Mazzarotto P, Pristipino C, Burzotta F, et al. The use of functional tests and planned coronary angiography after percutaneous coronary revascularization in clinical practice. Results from the AFTER multicenter study. *Int J Cardiol* 2008, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.06.038.
- Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T, et al. Evaluation of routine functional testing after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 744-7.
- Eisenberg MJ, Wilson B, Lauzon C, et al. ADORE II Investigators. Routine functional testing after percutaneous coronary intervention: results of the aggressive diagnosis of restenosis in high-risk patients (ADORE II) trial. *Acta Cardiol* 2007; 62: 143-50.
- Eisenberg MJ, Schechter D, Lefkovits J, et al, for ROSETTA Investigators. Utility of routine functional testing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: results from the ROSETTA Registry. *J Invasive Cardiol* 2004; 16: 318-22.
- ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2006; 113: e166-e286.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). 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: 1883-92.

- Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(9): 1021-41.
- Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. *Circulation* 2008; 117: 1478-97.
- Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. CCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2201-2229.
- ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108: 1404-18.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82-292.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
- Bernabò P, Mazzotta G. Test da sforzo nel postinfarto: con terapia? *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1330-6.