

I VANTAGGI DELLA CORONAROGRAFIA PRECOCE NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE

N. Morici, A. Sacco, S. Klugmann, S. Savonitto

**Prima Divisione di Cardiologia
Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis"
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano.**

L'efficacia della rivascolarizzazione precoce nelle sindromi coronariche acute è stata chiaramente dimostrata per i pazienti con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), dando origine alla riorganizzazione dell'intero sistema d'emergenza dell'infarto miocardico, al fine di accorciare il più possibile il tempo dal primo contatto medico alla riapertura dell'arteria infartuale^{1,2}. Nei pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA) invece, le motivazioni per ricorrere alla coronarografia immediata (in vista di una possibile rivascolarizzazione) sono molto meno chiare, sia dal punto di vista razionale che da quello delle evidenze disponibili.

Nelle SCA la mortalità è bassa nelle prime giornate: 1.2% durante la degenza ospedaliera nel registro BLITZ-2³, inferiore al 3% nei trial più selettivi⁴. Nessuna strategia farmacologica e/o interventistica ha dimostrato di ridurre tale mortalità. L'unico evento razionalmente prevenibile con un intervento precocissimo è l'infarto miocardico ricorrente, che si manifesta nel 70% dei casi nelle prime 3-4 giornate⁵ ed è un predittore indipendente di mortalità a lungo termine⁶. Tuttavia, dimostrare una riduzione del re-infarto precoce attraverso una procedura interventistica, che di per sé provoca infarti procedurali nel 10% dei casi con SCA, risulta problematico. Inoltre, considerato il "milieu" protrombotico delle prime ore o giorni dalla manifestazione iniziale della SCA, il raggiungimento di tale obiettivo presuppone di poter condurre l'interventistica coronarica in condizioni di adeguata sicurezza antitrombotica. Infine, le condizioni cliniche ed anatomiche in cui si sviluppano le SCA sono spesso diverse da quelle dello STEMI⁷: si tratta di pazienti più anziani, più frequentemente diabetici, ipertesi e con insufficienza renale, con maggiore prevalenza di precedenti eventi coronarici, spesso senza che sia evidenziabile una singola lesione colpevole. In queste condizioni, a fronte di un beneficio clinico marginale, il rischio iatrogeno non è trascurabile, e la rivascolarizzazione è

generalmente più complessa che nell'angioplastica primaria. Le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia⁸ raccomandano una strategia immediatamente invasiva solo per i pazienti con ischemia refrattaria o instabilità emodinamica o elettrica, in cui il ricorso a una coronarografia d'emergenza è ragionevole pur in assenza di una formale evidenza scientifica (Fig. 1, raccomandazione di grado IC, ossia basata su consenso di esperti).

Al di fuori di questo contesto, le stesse linee guida raccomandano un'attenta stratificazione del rischio ischemico e di complicanze iatrogene, con l'esecuzione di coronarografia entro 72 ore nei pazienti considerati a rischio almeno moderato e mettendo in atto tutte le precauzioni farmacologiche e procedurali atte a minimizzare il rischio iatrogeno.

Lo schema riprodotto nella Figura 1 condensa le conclusioni di studi randomizzati condotti negli ultimi 20 anni, le osservazioni di registri e l'opinione di esperti laddove non esiste una sicura evidenza formale.

La questione affrontata nel presente testo è se esista un beneficio nell'anticipare al massimo la coronarografia nella categoria di pazienti in cui le Linee Guida raccomandano una coronarografia entro 72 ore. L'argomento ha importanti implicazioni cliniche e organizzative.

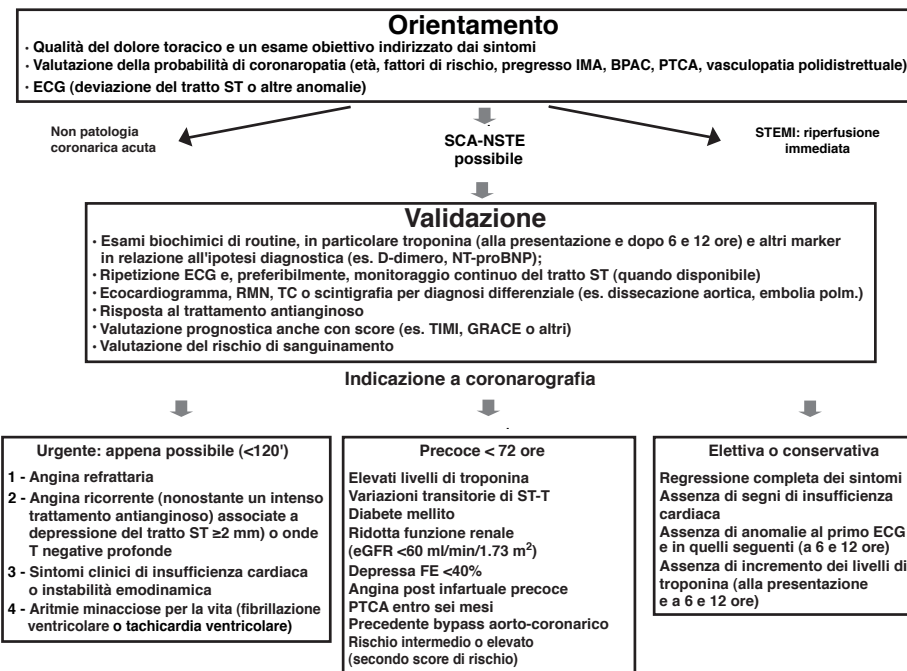


Fig. 1. Flow-chart di stratificazione di rischio raccomandata dalle Linee Guida ESC per la scelta delle strategie terapeutiche in pazienti con SCA (Ref 7).

Indicazione a strategia invasiva (immediata o differita)

La questione se riferire sistematicamente i pazienti per studio coronarografico, in vista di una possibile rivascolarizzazione, o intraprendere una strategia farmacologica aggressiva ed effettuare la coronarografia solo in coloro che mostrano ischemia ricorrente o refrattaria, è ancora argomento di dibattito. Le più recenti linee guida redatte dalle Società Cardiologiche Europea e Americane raccomandano un approccio sistematicamente invasivo solo nei pazienti con SCA ad alto rischio^{8,9}, poiché solo in questi pazienti è stata dimostrata la superiorità di una strategia sistematicamente invasiva.

Diversi trial clinici hanno confrontato la strategia precocemente invasiva con quella inizialmente conservativa nei pazienti con SCA, con risultati alquanto eterogenei. I risultati dei sette trial condotti prima del 2004, per un numero complessivo di 9212 pazienti con follow-up medio di 17.3 mesi (range 6-249) sono stati riassunti nella metanalisi pubblicata da Mehta et al nel 2004¹⁰. La differenza di rivascolarizzazione tra le due strategie di trattamento è stata del 22%. Nel loro complesso, questi studi hanno dimostrato un vantaggio della strategia precocemente invasiva, che emergeva nella fase post-ospedaliera. Infatti, durante l'ospedalizzazione il 5.2% dei pazienti trattati con strategia invasiva precoce accusavano morte o infarto miocardico, contro il 3.8% nel gruppo di trattamento selettivamente invasivo (OR 1.36; 95% CI 1.12-1.66, $p=0.002$); tuttavia, dalla dimissione al termine del follow up il risultato si invertiva in favore della strategia precocemente invasiva, con una riduzione complessiva del rischio relativo del 36% nell'endpoint composto di morte e infarto miocardico (7.4% vs 11.0%, OR 0.64, 95% CI 0.56-0.75, $p<0.001$). L'analisi di eterogeneità mostrava differente risultato nella fase iniziale dei diversi studi, in particolare nell'incidenza di infarto miocardico peri-procedurale. Tale complicanza era minore negli studi con utilizzo più frequente degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (TACTIS-TIMI 18) e risentiva della differente definizione di infarto miocardico periprocedurale. Va comunque sottolineato che, nella metanalisi di Mehta et al, solo gli studi "Thrombolysis In Myocardial Ischemia" (TIMI-IIIB)¹¹ e "Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital" (VANQWISH)¹² non hanno mostrato alcun vantaggio nella strategia precocemente invasiva. Tuttavia, tali trial sono stati realizzati prima che gli stent coronarici e gli antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa fossero ampiamente disponibili; le tienopiridine non erano utilizzate routinariamente dopo angioplastica coronarica (PCI) e la percentuale di pazienti rivascolarizzati era bassa e non molto dissimile tra i due gruppi. L'uso di eparina, betablocanti, ACE-inibitori e statine era incoraggiato ma non richiesto.

Nello studio Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease 2 (FRISC II)¹³ la strategia invasiva è stata associata a una riduzione relativa del 22%, e assoluta del 2.7%, nell'endpoint composto di morte e infarto miocardico (RR 0.78, 95% CI 0.62-0.98, $p=0.031$) a sei mesi di follow-up: effetto pressoché interamente dovuto a una minore di incidenza di infarto miocardico. A due anni di follow-up, la strategia invasiva è stata associata con una riduzione significativa della mortalità (3.7% vs 5.4% $p=0.04$), che però non è stata confermata a 5 anni (9.7% vs 10.1%, $p=0.69$)¹⁴. Analogamente, nello studio "Treatment of Angina with Aggrastat and Determination of the Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-TIMI 18 (TACTIS TIMI 18)"¹⁵

la strategia invasiva era associata con una minore incidenza dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico non fatale e ri-ospedalizzazione per SCA a 6 mesi di follow-up (15.9% vs 19.4%; OR 0.78, 95% CI 0.62-0.97, $p=0.025$); il beneficio era maggiormente evidente in pazienti con livelli di troponina $T>0.01$ ng/ml, con alterazioni basali del segmento ST e in coloro che non erano già in trattamento con aspirina. Nel Randomized Intervention Trial of unstable Angina (RITA-3) le curve di sopravvivenza iniziano a divergere solo dopo 2 anni in favore della strategia invasiva, con una mortalità a 5 anni del 12.1% verso il 15.1% nel gruppo trattato conservativamente ($p=0.054$). L'effetto significativo è sulla riduzione di infarto miocardico (7.3% vs 10.6% a 5 anni, $p=0.026$), il che determina (come nel FRISC II) una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte e infarto miocardico non fatale ¹⁶.

Nel 2005, lo studio "Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes" (ICTUS) ¹⁷ ha riportato i risultati di un confronto randomizzato tra approccio sistematicamente invasivo e approccio selettivamente invasivo, ossia in pazienti con ischemia refrattaria, ricorrente o indotta da test provocativi. In questo trial tutti i pazienti erano teoricamente ad alto rischio, in quanto presentavano sottoslivellamento del tratto ST e/o elevazione dei livelli di troponina prima della randomizzazione. Nella strategia invasiva, la coronarografia era effettuata nel 97% dei pazienti entro due giorni dall'arruolamento e nel 98% dei pazienti durante l'ospedalizzazione, mentre nei pazienti con approccio selettivamente invasivo tali percentuali erano rispettivamente dell'11% e del 53%. L'impianto di stent è avvenuto nell'88% dei pazienti trattati con PTCA nel gruppo precocemente invasivo e nell'89% dei pazienti con strategia selettivamente invasiva. A 3 anni di follow-up, il 99% dei pazienti nel gruppo precocemente invasivo e il 70% di quelli nel gruppo selettivamente invasivo avevano effettuato una coronarografia. Tutti i pazienti ricevevano una terapia farmacologica piena con aspirina ed enoxaparina per almeno 48 ore, betablocanti e statine alla dimissione (rispettivamente, nell'87% e 91% in entrambi i gruppi, con compliance pressoché assoluta al follow-up a lungo termine), mentre solo il 62% nel gruppo invasivo e il 49% in quello selettivamente invasivo ricevevano clopidogrel alla dimissione. La terapia con statine era inoltre effettuata preferibilmente ad alte dosi (80 mg di atorvastatina); abciximab era somministrato nel 94% e nel 75% delle procedure di rivascularizzazione rispettivamente nel gruppo con trattamento precocemente invasivo e selettivamente invasivo. In queste condizioni, lo studio non ha mostrato una superiorità della strategia invasiva sistematica nel ridurre l'endpoint composito (mortalità, recidiva di infarto miocardico e ri-ospedalizzazione per angina) a 3 anni (30% nel gruppo di trattamento precocemente invasivo verso 26% nel gruppo selettivamente invasivo, $p=0.09$) né l'incidenza di mortalità per tutte le cause (7.9% vs 7.7%, $p=0.62$) e mortalità cardiovascolare (4.5% vs 5.0%, $p=0.97$) a 4 anni ¹⁸. La strategia precocemente invasiva era gravata da una maggior incidenza di infarto miocardico non fatale (indipendentemente dalla soglia di CKMB utilizzata per definire l'infarto), differenza per lo più dovuta a una maggiore incidenza di infarto peri-procedurale (HR 2.07, 95% CI 1.39-3.10; $p=0.0002$). I pazienti arruolati nel braccio precocemente invasivo avevano una maggiore incidenza di sanguinamento maggiore (3.1% vs 1.7%), che a 4 anni di follow-up era associato con una maggiore incidenza di mortalità (HR 2.68, 95% CI 1.08-6.61, $p=0.03$). A differenza di quanto accadde negli studi

RITA 3 e FRISC II, nello studio ICTUS le curve di sopravvivenza sono risultate identiche durante l'intero follow-up. Oltre all'uso delle terapie preventive raccomandate in un'alta percentuale di pazienti in entrambi i gruppi, tra le possibili spiegazioni per questa differenza va considerato il maggior ricorso alla rivascolarizzazione nel gruppo "selettivamente invasivo" nell'ICTUS: mentre infatti nel FRISC II e nel RITA-3 solo il 13% e il 10%, rispettivamente, dei pazienti nel gruppo conservativo andava incontro a rivascolarizzazione durante l'ospedalizzazione iniziale, nell'ICTUS tale percentuale era del 40%, attenuando così le differenze tra le due strategie.

Nonostante tale quadro di evidenza e le indicazioni delle Linee Guida, la crescente confidenza con le procedure di rivascolarizzazione percutanea, ha indotto molti clinici a dubitare della necessità di una qualunque stratificazione di rischio, ritenendo inoltre che la conoscenza dell'anatomia coronarica permetta di adattare meglio il trattamento al paziente. Tuttavia, oltre a non essere del tutto "evidence based", il ricorso indiscriminato ad un approccio interventistico può perdere di vista il rapporto rischio/beneficio dell'intervento, sottovalutando il rischio iatrogeno.

Punti chiave in tale dibattito rimangono pertanto:

- la corretta definizione delle categorie di rischio che possono beneficiare di una strategia precocemente invasiva;
- il timing migliore per procedere a coronarografia.

Il ruolo della terapia farmacologica ottimizzata

Una terapia antitrombotica mirata gioca un ruolo determinante nel migliorare la prognosi dei pazienti con SCA. È stato infatti ampiamente dimostrato che un utilizzo sistematico di abciximab in associazione alla PCI riduce gli eventi ischemici acuti del 50%¹⁹⁻²¹. Il trattamento precoce con tirofiban in associazione a eparina e aspirina si è dimostrato in grado di ridurre l'incidenza di trombo coronarico, migliorare il flusso coronarico e ridurre di circa il 66% il rischio composito di morte o infarto miocardico entro 48 ore rispetto al trattamento con aspirina ed eparina soltanto²². Analogamente, il trattamento con dalteparina sino a 3 mesi dopo la rivascolarizzazione è stato associato a un ridotto numero di eventi nella strategia invasiva nel primo mese di trattamento¹³.

Tali osservazioni hanno indotto a pensare che il trattamento delle SCA potesse beneficiare di una terapia farmacologica aggressiva con multipli agenti anti-trombotici prima di procedere a coronarografia, in modo da ridurre il "thrombotic burden" e le complicanze legate a eventuali danni del microcircolo prodotti da microemboli distali durante la PCI. Nella meta-analisi di Mehta et al¹⁰, i trial pubblicati prima del 1999 dimostravano risultati neutrali per morte e infarto miocardico alla fine del follow-up, mentre quelli pubblicati dopo il 1999 hanno dimostrato una chiara riduzione in morte e infarto miocardico con l'impiego di una strategia routinariamente invasiva, soprattutto nei pazienti troponina-positivi. Su questa differenza ha un ruolo determinante lo sviluppo di una terapia farmacologica più adeguata, a quel tempo costituita dagli anti GPIIb/IIIa.

Negli anni successivi, l'impiego sistematico di clopidogrel ha sicuramente migliorato l'effetto a lungo termine della strategia invasiva²³. Studi di me-

ta regressione ²⁴, condotti prima dell'introduzione degli stent a rilascio di farmaco, hanno mostrato che i due predittori indipendenti del beneficio della strategia invasiva precoce nei pazienti con SCA erano la terapia antiplastrinica aggressiva e l'impianto di stent. Infine, si va sempre più evidenziando la necessità di valutare attentamente il rischio iatrogeno associato alle procedure interventistiche e alla terapia farmacologica ad esse collegata, in quanto l'eccesso di sanguinamento e di danno renale collegato al complesso della strategia interventistica precoce è risultato predittore di mortalità nel follow-up ²⁵.

Studi randomizzati di confronto tra strategia invasiva precoce e strategia invasiva differita

Un aspetto rilevante, strettamente correlato con il ruolo della terapia farmacologica ottimizzata, è la tempistica di attuazione della coronarografia. Sebbene gli studi FRISC II (tempo medio all'angiografia 4 giorni) e TACTICS (tempo medio alla coronarografia 22 ore) abbiano entrambi dimostrato un vantaggio della strategia invasiva sull'endpoint composito, tuttavia il primo, in cui i tempi all'angiografia erano maggiori, mostrava un vantaggio aggiuntivo in termini di ridotta mortalità. Questo è un aspetto di rilievo non solo per la prognosi del singolo paziente, ma anche per l'impatto potenziale in termini organizzativi.

Una meta-analisi più recente ²⁶ rispetto a quella già citata di Mehta et al ¹⁰ ha incluso, nel confronto tra strategie early aggressive e initially conservative, solo quei trial in cui l'angioplastica coronarica era stata condotta al meglio da inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, tienopiridine e stent, con l'obiettivo primario di valutare l'impatto della strategia precocemente invasiva sulla mortalità globale. Obiettivo secondario era la riduzione di infarto miocardico non fatale, angina ricorrente e ri-ospedalizzazione per angina instabile. Il follow-up medio era di 23.7 mesi. Il 71% dei pazienti nella strategia invasiva e il 46% di quelli nel gruppo con trattamento conservativo avevano effettuato una procedura di rivascolarizzazione durante tutto il periodo di follow-up. Nel complesso, la strategia invasiva era associata a una ridotta mortalità (4.9% vs 6.5%, RR 0.75, 95% CI 0.63-0.90, p=0.001) con un numero di pazienti da trattare per salvare una vita (NNT) pari a 62; il vantaggio maggiore della strategia invasiva sulla riduzione della mortalità si è ottenuto negli studi in cui la differenza percentuale della rivascolarizzazione tra i due gruppi di trattamento era maggiore. La strategia precocemente invasiva era associata anche a una riduzione del 17% dell'incidenza di infarto miocardico non fatale (NNT=66) e del 31% di ri-ospedalizzazione per angina instabile (NNT=11). In questa analisi, il vantaggio della strategia invasiva diveniva evidente solo dopo i 24 mesi di follow-up. Inoltre, dal confronto tra i 4 studi (TIMI-18, VINO, ISAR-COOL, ICTUS) in cui la coronarografia veniva eseguita entro 24 ore dalla randomizzazione (tempo mediano 9.3 ore) e i 3 in cui avveniva dopo (FRISC II, RITA 3, TRUCS) emergeva che l'esecuzione della procedura entro le 24 ore era associata a un trend riduzione di mortalità del 18% (RR 0.82, 95% CI 0.57-1.16, p=0.26).

D'altra parte, dati osservazionali su larga scala del registro CRUSADE ²⁷ non hanno evidenziato maggiori eventi avversi in pazienti con un ritardo nel-

l'esecuzione della coronarografia fino a 46 ore rispetto a pazienti trattati con un ritardo fino a 23 ore.

Alcuni recenti studi randomizzati hanno infine confrontato strategie di coronarografia immediata verso dilazionata (Tab. I). Lo studio ISAR-COOL²⁸, condotto in due centri terziari in Germania, ha arruolato 410 pazienti, di cui 203 randomizzati a ricevere un trattamento precocemente invasivo (tempo mediano al cateterismo 2.4 ore, con l'87% dei pazienti che effettuavano l'esame angiografico entro 6 ore) e 207 a un trattamento antitrombotico protratto (da 3 a 5 giorni con una mediana di 86 ore) prima dell'angiografia. Scopo di questo studio "estremizzato" era valutare se una prolungata terapia antitrombotica pre-PCI potesse migliorare l'outcome creando condizioni più sicure per la PCI. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento farmacologico ottimale con aspirina, clopidogrel (600 + 75 mg), eparina ed inibitori glicoproteici. A 30 giorni, l'incidenza cumulativa di infarto miocardico esteso (definito come incremento di CK-MB >5 volte il limite superiore di normalità, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza o comparsa di nuove onde Q su due derivazioni elettrocardiografiche contigue) è stato del 5.9% nel gruppo con strategia precocemente invasiva verso 11.6% in quello con pretrattamento antitrombotico protratto (RR 1.96, 95% CI 1.01-3.82, p=0.04). La differenza nell'incidenza di infarto era tutta nella fase pre-PCI, sostenendo il concetto che l'attesa si paga in termini di recidive infartuali durante la fase di attesa della PCI, nono-

Tabella I - Trial di confronto tra strategia precocemente invasiva e strategia invasiva differita: criteri di esclusione di fase acuta e regime antiaggregante/anticoagulante utilizzato.

<i>Trial (Ref)</i>	<i>Caratteristiche di fase acuta di esclusione</i>	<i>Regime antiaggregante</i>
ISAR-COOL (29) N = 410	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento CK e CKMB ≥ 3 volte UNL • Instabilità emodinamica 	Aspirina (500 mg bolo+ 100 mg due volte die); Clopidogrel (bolo 600 mg + 75 mg die); tirofiban; eparina
OPTIMA (30) N = 141	<ul style="list-style-type: none"> • Recente PTCA (within 14 days) • Trombolisi nelle precedenti 24 h • Qualunque controindicazione all'uso di Abciximab 	Aspirina (500 mg bolo + 80 mg die); Clopidogrel (bolo 300 mg + 75 mg die); abciximab prima della PTCA; eparina
ABOARD (31) N = 352	<ul style="list-style-type: none"> • Ischemia refrattaria • Aritmie maggiori • Instabilità emodinamica • Trattamento in atto con warfarin, fibrinolisi o inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa 	Aspirina (500 mg bolo+ 75 mg die); Clopidogrel (bolo 600 mg + 75 o 150 mg die); abciximab prima della PTCA; eparina
TIMACS (32) N= 3031	<ul style="list-style-type: none"> • Aspettativa di vita inferiore a 6 mesi • Controindicazioni a LMWH • IRC severa (creatinina > 3mg/dl) • Stroke emorragico nei prec. 12 mesi • Altre indicazioni per terapia anticoagulante 	Aspirina e Clopidogrel (non ulteriormente precisato) e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa e/o anticoagulante a discrezione dell'operatore

stante terapia antitrombotica ottimizzata. D'altra parte, con la terapia antitrombotica massimale impiegata in questo studio, la sicurezza della PCI non è risultata ulteriormente migliorata dal prolungamento della terapia: l'incidenza di necrosi post-procedurale era simile nei due gruppi. Non vi era inoltre alcuna differenza significativa nell'incidenza di sanguinamento maggiore né vi erano differenze significative nell'endpoint primario confrontando categorie di rischio differenti. Gli intervalli di confidenza di questo studio erano ampi, in linea con il suo modesto campione e il ridotto numero di eventi. Tuttavia, gli studi successivi hanno sostanzialmente confermato questi dati.

Uno studio più recente, ma ancora più piccolo rispetto a ISAR-COOL, l'"Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes" (OPTIMA) trial ²⁹ ha confrontato la strategia immediatamente invasiva con un approccio interventistico differito di 24-48 ore in 251 pazienti (studio interrotto precocemente a causa del lento arruolamento). Il tempo mediano dall'inizio dei sintomi al ricovero è stato 3 ore in entrambi i gruppi. Tutti i pazienti venivano subito (mediana di circa 2 ore) sottoposti a coronarografia e, se una lesione culprit era identificata (in 141 casi), si randomizzava l'intervento a PCI immediata o differita. Tutti i pazienti ricevevano aspirina, clopidogrel (carico di 300 mg al momento del ricovero e 75 mg/die successivamente), eparina e abciximab in caso di pianificata PTCA. A 30 giorni, l'endpoint combinato di morte, rivascolarizzazione non pianificata e infarto miocardico non fatale si è verificato nel 60% dei pazienti con trattamento immediatamente invasivo e nel 39% dei pazienti con trattamento differito ($p=0.004$). La definizione di infarto miocardico post-procedurale adottata nello studio includeva qualunque incremento di CK-MB sopra il limite superiore di normalità. Rimuovendo questa categoria di eventi, l'incidenza dell'endpoint primario è risultata sostanzialmente sovrapponibile a 6 mesi di follow-up tra i due gruppi di trattamento.

Nello studio ABROAD ³⁰, condotto su 352 pazienti a rischio almeno moderato (TIMI risk score >3), una strategia precocemente invasiva tipo angioplastica primaria (tempo mediano dalla randomizzazione al cateterismo 70 minuti; IQR 0.51-123) è stata confrontata con una strategia differita (tempo mediano dalla randomizzazione al cateterismo 21 ore; IQR 18-25). Quasi la totalità dei pazienti è stata trattata con una dose di carico di 500 mg di aspirina e 600 mg di clopidogrel. Abciximab era fortemente raccomandato in tutti i casi di PCI. L'endpoint primario dello studio era il picco di troponina durante l'ospedalizzazione iniziale, risultato non diverso nei due gruppi. L'endpoint composito secondario di morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione urgente a un mese di follow up è pure risultato non diverso (13.7% nel gruppo early verso 10.2% in quello delayed, $p=0.31$). Si noti bene che in questo studio, di gran lunga sottodimensionato per poter trarre conclusioni di rilevanza clinica, una differenza del 26% a sfavore del gruppo early nell'endpoint clinico non è risultata significativa, con un eccesso di morte e infarto e un vantaggio in termini di ischemia ricorrente e rivascolarizzazione urgente.

Lo studio più adeguato a fornire informazioni di rilevanza clinica è finalmente stato il Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes (TIMACS) ³¹, in cui 3031 pazienti sono stati randomizzati a eseguire la coronarografia precocemente (entro 24 ore dalla randomizzazione) o a differirla dopo almeno 36 ore. Anche questo studio è stato interrotto precocemente per caren-

za di arruolamento e di finanziamenti e, al punto in cui è stato interrotto, lo studio aveva una potenza dell'80% di riconoscere una differenza tra gruppi di almeno il 28% nel primary endpoint. La popolazione era ad elevato profilo di rischio: l'80% aveva modifiche ischemiche dell'ECG e circa il 77% un incremento dei marker di necrosi. Il tempo mediano alla coronarografia è stato 14 ore nel primo gruppo (IQR 3-21) e 50 nel secondo (IQR 41-81). L'endpoint primario (incidenza composita a 6 mesi di morte, infarto miocardico o stroke) si è verificato nel 9.6% dei pazienti con strategia invasiva precoce verso l'11.3% nei pazienti con procedura differita (HR 0.85; 95% CI 0.68-1.06, $p=0.15$). Il vantaggio della strategia precoce è risultato maggiore, e statisticamente significativo, per l'endpoint secondario di morte, infarto e ischemia refrattaria (9.5% verso 12.9%, HR 0.72, 95% CI 0.58-0.89, $p=0.003$), differenza attribuita principalmente a una riduzione nell'ischemia refrattaria che conferiva un incremento di 4 volte nel rischio di sviluppare un successivo infarto (20.6% verso 4.8%, HR 4.6, 95% CI 2.6-8.2, $p<0.001$). Un approccio invasivo precoce non era comunque associato ad un eccesso di rischio ischemico o emorragico, in accordo con i dati di ISAR-COOL. È tuttavia da segnalare una percentuale non trascurabile di cross-over (il 20.5% dei pazienti arruolati nel trattamento invasivo differito effettuava la coronarografia prima delle 36 ore e il 9.9% di quelli nella strategia precocemente invasiva effettuava la procedura dopo), il che può rendere più complessa l'interpretazione dell'analisi intention-to-treat. Ancora una volta, e con chiare implicazioni cliniche, questo studio ha dimostrato la centralità della stratificazione di rischio nella scelta della strategia terapeutica. Infatti, mentre nessuna differenza si osservava nei pazienti a basso rischio, la strategia più precoce si è dimostrata chiaramente vincente nei pazienti a rischio più elevato (GRACE score >140): in questi, l'endpoint primario si verificava nel 13.9% dei pazienti con strategia precocemente invasiva e nel 21% di quelli con strategia differita (HR 0.65; 95% CI 0.48-0.89, $p=0.006$) e l'endpoint secondario nel 13.7% nel primo gruppo e nel 21.6% nel secondo (HR 0.62; 95% CI 0.45-0.83, $p=0.002$). Quest'analisi di sottogruppo, ancorché razionale, va tuttavia considerata con precauzione visto il risultato globale dello studio.

Implicazioni cliniche conclusive

Dei quattro trial clinici specificamente dedicati ad affrontare la questione del timing della coronarografia nelle SCA, due sono risultati di nessuna utilità per l'inadeguata potenza a priori³⁰ o de facto²⁹, mentre due^{28,31} spingono a trarre conclusioni che espandono le indicazioni alla coronarografia immediata riportate nella Figura 1 sulla base delle Linee Guida ESC⁷. Infatti, oltre ai pazienti con instabilità emodinamica ed elettrica e angina ricorrente o refrattaria nonostante terapia piena, hanno indicazione a coronarografia immediata anche pazienti con elevato rischio ischemico generale (GRACE risk score >140): tale approccio si è dimostrato sicuro nel contesto di una terapia farmacologica ottimale, e praticabile anche in pazienti a rischio minore, laddove questo sia compatibile con gli aspetti organizzativi³². Alcune categorie di pazienti per cui le Linee Guida ESC consigliano un approccio non immediato (peraltro senza evidenza formale) non ci trovano d'accordo: ad esempio i pazienti con

angina postinfartuale precoce in cui preferiamo chiaramente il ricorso immediato alla coronarografia, soprattutto nel caso di alterazioni ECG omosede a quelle infartuali. In altre categorie indicate per un approccio sistematicamente aggressivo, in assenza di dati sicuri, preferiamo valutare attentamente il rapporto rischio-beneficio: ad esempio i pazienti con severa insufficienza renale. Il problema del migliore approccio alla terapia delle SCA in pazienti anziani e con molteplici copatologie rimane a tuttora non definito. Infine, l'estrema difficoltà dimostrata, anche in questo caso, nel condurre trial utili a definire le strategie terapeutiche indipendentemente dalla necessità di sviluppare nuovi farmaci o device, rinforza il richiamo alle società scientifiche affinché si facciano maggiore carico della ricerca finalizzata al miglioramento delle cure.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM.* Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109:1223-5
- 2) *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
- 3) *Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al* on behalf of the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network. The BLITZ-2 Study. *Eur Heart J* 2006; 27:393-405
- 4) *Tricoci P, Likhnygina Y, Berdan LG, et al.* Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Circulation* 2007; 116:2669-77
- 5) *Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, et al.* The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of the acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:22-9
- 6) *Alexander JH, Sparapani RA, Mahaffey KW, et al.* Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *JAMA* 2000; 283:347-53
- 7) *Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al,* on behalf of the GUSTO-IIb investigators. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. Results from the GUSTO-IIb trial. *JAMA* 1999; 281:707-713
- 8) *Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-660
- 9) *Anderson J, Adams CD, Antman EM, et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2007; 116:803-77 [full text in *Circulation* 116 (7):e148-e304]
- 10) *Metha SR, Cannon CP, Fox KF, et al.* Routine versus selective invasive strategies in patients with Acute Coronary Syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908-17
- 11) *TIMI III B Investigators.* Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI III B Trial. *Trombolysis in Myocardial Ischemia.* *Circulation* 1994; 89:1545-56

- 12) *Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al* Outcomes in patients with acute non Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: Veterans Affairs non-Q wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:1785-92
- 13) Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999; 354:708-15
- 14) *Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L.* 5-year outcomes in the FRISC-II randomized trial of an invasive versus a non invasive strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome: a follow up study. *Lancet* 2006; 368:998-1004
- 15) *Cannon PC, Weintraub WS, Desmopoulos LA, et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Tirofiban. For the TACTIS- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. *N Engl J Med* 2001, 344:1879-87
- 16) *Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al.* 5-year outcome of an interventional strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2005; 366:914-20
- 17) *de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al for the ICTUS Investigators.* Early invasive versus selective invasive management for Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:1095-1104.
- 18) *de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al for the ICTUS Investigators.* Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 827-35
- 19) *The EPIC Investigators.* Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein in IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-61
- 20) *CAPTURE Investigators.* Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349:1429-35
- 21) *EPISTENT Investigators.* Randomized placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352:87-92
- 22) *Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100:2045-8
- 23) *Metha SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.* Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-33
- 24) *Biondi-Zoccai G, Abbate A, Agostoni PF, et al.* Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005; 149:504-11
- 25) *Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al.* Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple endpoint. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:690-7
- 26) *Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al.* Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1319-25
- 27) *Ryan JW, Peterson ED, Chen AY, et al.* Optimal timing of intervention in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE (Can

Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) Registry. *Circulation* 2005; 112:3049-57

- 28) *Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al.* Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593-9
- 29) *Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, et al.* for the OPTIMA trial. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009 May; 95(10):807-12
- 30) *Montalescot G, Cayla G, Collet J-P, et al.* Immediate vs delayed Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2009; 302(9):947-54
- 31) *Mehta S, Granger CB, Boden WE, et al. for the TIMACS Investigators.* Early versus delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165-75
- 32) *Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al.* 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120:2271-2306