- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:33:35



# Lo studio TIMACS

Giuseppe Steffenino[1], Marco Zimarino[2]

*[1]SSD di Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, ASO S. Croce e Carle, Cuneo, [2]Istituto di Cardiologia e Centro Studi dell'Invecchiamento (Ce.S.I.), Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti*

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2): 96-101)

***Background.*** Precedenti studi hanno dimostrato che una strategia invasiva di routine migliora la prognosi dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. Tuttavia, resta da definire il *timing* ottimale per questo tipo di intervento.

***Metodi.*** 3031 pazienti con sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a intervento precoce di routine (angiografia coronarica ≤24h dalla randomizzazione) o intervento tardivo (angiografia coronarica ≥36h dalla randomizzazione). L'outcome primario era costituito da un composito di morte, infarto miocardico o ictus a 6 mesi. L'outcome secondario prespecificato era costituito da morte, infarto miocardico o ischemia refrattaria a 6 mesi.

***Risultati.*** L'angiografia coronarica è stata eseguita nel 97.6% dei pazienti del gruppo intervento precoce (tempo mediano 14h) e nel 95.7% dei pazienti del gruppo intervento tardivo (tempo mediano 50h). A 6 mesi, l'outcome primario si è verificato nel 9.6% dei pazienti del gruppo intervento precoce e nell'11.3% del gruppo intervento tardivo [hazard ratio (HR) nel gruppo intervento precoce 0.85, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.68-1.06, p = 0.15). Nel gruppo intervento precoce è stata osservata una riduzione relativa dell'outcome secondario di morte, infarto miocardico e ischemia refrattaria del 28% (9.5%), rispetto al gruppo intervento tardivo (12.9%) (HR 0.72; IC 95% 0.58-0.89; p = 0.003). Le analisi prespecificate hanno dimostrato che l'intervento precoce migliorava l'outcome primario nel terzile dei pazienti a rischio più elevato (HR 0.65; IC 95% 0.48-0.89) ma non nei due terzili a rischio basso-moderato (HR 1.12, IC 95% 0.81-1.56; p = 0.01 per eterogeneità).

***Conclusioni.*** L'intervento precoce non comporta sostanziali differenze rispetto a quello tardivo nella prevenzione dell'outcome primario, ma riduce l'incidenza dell'outcome secondario composito di morte, infarto miocardico o ischemia refrattaria e risulta superiore all'intervento tardivo nei pazienti ad alto rischio. [N Engl J Med 2009; 360: 2165-75]

© 2010 AIM Publishing Srl

*Per la corrispondenza:*

Dr. Giuseppe Steffenino

*SSD di Emodinamica*
*Dipartimento Cardiovascolare*
*ASO S. Croce e Carle*
*Via M. Coppino, 26*
*12100 Cuneo*
*E-mail: steffenino.g@ospedale.cuneo.it*

Dr. Marco Zimarino

*Istituto di Cardiologia e Centro Studi dell'Invecchiamento (Ce.S.I.)*
*Università degli Studi "G. d'Annunzio"*
*Via dei Vestini*
*66013 Chieti*
*E-mail: m.zimarino@unich.it*

## Il punto di vista di Giuseppe Steffenino

Le priorità nel paziente con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) sono: 1) evitare eventi gravi legati all'evoluzione della malattia coronarica (morte, infarto o reinfarto); 2) evitare eventi gravi come effetti indesiderati del trattamento e/o delle comorbilità del paziente (infarto periprocedurale, complicanze emorragiche, complicanze vascolari, insufficienza renale); 3) restituire il paziente il più precocemente possibile alla sua vita ordinaria, minimizzando l'impatto delle cure sulla sua qualità di vita e sui costi per la società.

I dati in letteratura già presenti nelle linee guida[1] indicano che la coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione devono essere considerate urgenti nei pazienti con angina ricorrente o refrattaria associata ad alterazioni dinamiche del tratto ST, insufficienza cardiaca, aritmie minacciose o instabilità emodinamica. La coronarografia può essere eseguita entro un più confortevole intervallo di 72h nei pazienti con profilo di rischio tra intermedio ed elevato (valutato secondo la presentazione clinica e con appositi *score*), mentre deve preferibilmente seguire la dimostrazione di ischemia inducibile nei restanti casi.

Un margine di incertezza esiste tuttavia per quanto riguarda i pazienti anziani, poco rappresentati nei trial e oggetto di uno studio multicentrico italiano in corso[2], e per quanto riguarda il bilancio efficacia/sicurezza e la tempistica ottimale di intervento nell'ambito delle 72h nei pazienti a rischio intermedio-elevato. L'esecuzione molto precoce della coronarografia e della rivascolarizzazione non si associava ad un migliore outcome dei pazienti nei registri GRACE[3] e CRUSADE[4]. La maggiore precocità dell'intervento potrebbe da un lato prevenire eventi spontanei[5], ma dall'altro causare effetti indesiderati legati ad una minore stabilizzazione del quadro emocoagulativo e del substrato anatomico della lesione coronarica, ed un eccesso di infarti periprocedurali[6,7]. Questo tipo di infarto, anche di piccole dimensioni enzimatiche, sembra essere un predittore indipendente di mortalità a 2 anni[8]. Il margine di incertezza è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:33:35



legato alle differenze tra gli studi citati, in particolare la tempistica degli interventi nel gruppo precoce e tardivo, la quota e la modalità di rivascolarizzazione adottata e, tra i componenti dell'endpoint combinato, la diversa definizione di infarto, soprattutto periprocedurale in corso di rivascolarizzazione percutanea (PCI). Nel lavoro di Neumann et al.[5] il tempo mediano alla rivascolarizzazione nei 203 pazienti del gruppo precoce era 2.4 vs 86h nei 207 pazienti del gruppo ritardato, la rivascolarizzazione avveniva nel 78 vs 72% dei pazienti, con uso del bypass aortocoronarico (CABG) nell'8% circa dei casi, e l'endpoint primario a 30 giorni includeva morte e "infarto ampio" [nuove onde Q in almeno due derivazioni contigue, nuovo blocco di branca sinistra o aumento di creatinchinasi (CK)-MB ≥5 volte rispetto al limite massimo normale]. L'incidenza dell'endpoint primario era significativamente favorevole nel gruppo precoce (5.9 vs 11.6%, p = 0.04), con mortalità sovrapponibile (0 vs 1.4%) e occorrenza di infarto ampio lievemente inferiore (5.9 vs 10.1%). Nel lavoro di de Winter et al.[6] il tempo mediano alla rivascolarizzazione nel gruppo assegnato al trattamento precoce (n = 604) era 23 vs 283h nel gruppo sottoposto al trattamento selettivamente invasivo (n = 596), la rivascolarizzazione avveniva durante il ricovero iniziale nel 76 vs 40% dei casi ed entro 1 anno nel 79 vs 54% dei casi (con CABG nel 18 vs 14% dei casi). L'endpoint primario a 1 anno includeva morte e reinfarto (aumento di CK-MB al di sopra del limite massimo normale o, nel contesto del CABG, comparsa di nuove onde Q), oltre a riospedalizzazione per angina. Non vi erano differenze significative tra i due gruppi per l'endpoint primario combinato, né per la mortalità (identica nei due gruppi), bensì per l'incidenza di infarto (15 vs 10%), soprattutto per gli infarti con rilascio enzimatico <5 volte il limite normale (9.7 vs 5.8%), legati perlopiù alle PCI (11.3 vs 5.4%). L'incidenza di riospedalizzazione era invece significativamente a favore del gruppo di intervento precoce (7.4 vs 10.9%). Estrema cautela è richiesta nel valutare il lavoro di Riezebos et al.[7], terminato prematuramente per ragioni logistiche dopo inclusione di meno della metà del campione previsto. Inoltre, dei 251 pazienti inclusi nello studio solo 142 venivano randomizzati, solo nei casi in cui, per protocollo, la coronarografia (eseguita a circa 5h dai sintomi) aveva dimostrato la fattibilità della PCI (immediata in 73 pazienti vs differita di 24-48h in 69 pazienti). L'endpoint primario a 30 giorni includeva morte, infarto (aumento di CK-MB al di sopra del limite massimo normale) e nuova rivascolarizzazione imprevista. L'unico componente dell'endpoint che risultava significativamente diverso tra i due gruppi dal punto di vista statistico era l'incidenza di infarto (60 vs 38%), soprattutto di piccole dimensioni enzimatiche. Sarebbe opportuno citare infine lo studio ABOARD[9], anche se non ha la numerosità sufficiente per indirizzarsi ad un endpoint clinico primario. Infatti, 352 pazienti con SCA-NSTE venivano randomizzati a coronarografia immediata al momento del ricovero (ritardo mediano di circa 1h) vs il giorno successivo (ritardo mediano di circa 20h). La rivascolarizzazione era eseguita con PCI all'incirca nell'80 vs 70% e con CABG in circa l'11% dei casi. L'endpoint primario era il valore mediano del picco di troponina durante l'ospedalizzazione iniziale. Esso non risultava significativamente diverso nei due gruppi, come pure l'endpoint secondario a 30 giorni costituito da morte, infarto (nuovo aumento di CK-MB) o rivascolarizzazione urgente; quest'ultimo segnava tuttavia una tendenza ad una maggiore incidenza nel gruppo più precoce (14 vs 10%).

Lo studio TIMACS[10] era progettato e dimensionato come studio di superiorità, con la previsione di osservare una differenza dell'endpoint primario a 6 mesi (morte, infarto o ictus) pari al 28% relativa (7.9 vs 11%) nel gruppo di intervento precoce (≤24h dalla randomizzazione) vs ritardato (≥36h). Formalmente, l'esito dello studio è negativo, con un hazard ratio pari a 0.85 (intervallo di confidenza 95% 0.68-1.06, p = 0.15). Tra gli endpoint secondari, risultavano significativamente ridotti nel gruppo di intervento precoce il composito di morte, infarto o ischemia refrattaria a 6 mesi e a 30 giorni; ciò si doveva sostanzialmente ad un'incidenza significativamente minore dal punto di vista statistico (circa 1 vs 3%) di ischemia refrattaria nel gruppo di intervento più precoce, con un conseguente eccesso di 6 infarti ad essa associati nei 1438 pazienti del braccio di intervento ritardato. Si segnalava tuttavia anche un'incidenza significativamente maggiore (5.9 vs 4.2%) di interventi ripetuti entro 30 giorni nel gruppo di intervento più precoce. Nessuna differenza veniva osservata quanto a sanguinamenti maggiori (circa 3% in entrambi i gruppi). Tra le analisi prespecificate, la strategia di intervento più precoce risultava significativamente superiore in termini di endpoint primario e secondario per i pazienti con GRACE *risk score* ≥141 (circa un terzo del totale), ed in termini di endpoint secondario per i pazienti di età ≥65 anni (57% del totale) ma non per quelli di età inferiore, e per le donne (35% del totale) almeno altrettanto che per gli uomini.

Varrebbe forse la pena di considerare alcune particolarità e dettagli dello studio:

1. l'infarto era definito in modo molto articolato (vedi appendice elettronica della pubblicazione) ma in sostanza il criterio di infarto peri-PCI era più restrittivo che per l'infarto spontaneo;
2. inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa erano utilizzati nel 23% circa dei casi, eparina a basso peso molecolare nel 64% circa dei casi;
3. il tempo mediano all'intervento era 14h nel gruppo precoce vs 50h nel gruppo tardivo, con circa il 20% di *cross-over* tra il secondo ed il primo gruppo;
4. pur escludendo per protocollo i pazienti con controindicazioni cliniche alla rivascolarizzazione, quest'ultima veniva effettuata in una percentuale significativamente minore di pazienti del secondo gruppo (68.7 vs 74.4%, p <0.001), con minore uso sia di PCI (55.1 vs 59.6%) che di CABG (13.6 vs 14.8%).

In conclusione, quale messaggio positivo ci viene dallo studio TIMACS? Che su 100 pazienti con SCA-NSTE in circa 60-70 di essi con un GRACE *risk score*[11] non molto elevato (<140) si può scegliere inizialmente una strategia meno rapidamente aggressiva, sapendo che questa attitudine ci porterà forse ad eseguire qualche rivascolarizzazione in meno o a doverne ripetere qualcuna in meno entro 30 giorni. In circa 20 di questi pazienti bisognerà però essere pronti a passare ad una strategia immediatamente aggressiva (in sede, se disponibile, o mediante trasferimento urgente ad un centro terziario) per impedire eventi ischemici ricorrenti. Nei restanti 30-40 pazienti, con un GRACE *risk score* più elevato (e tra questi i pazienti di età >65 anni), la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:33:35



strategia più rapidamente aggressiva è moderatamente vantaggiosa in termini di outcome combinato, e sostanzialmente può risparmiare un certo numero di "instabilizzazioni" con conseguente rischio di infarto o reinfarto. Per questi pazienti è bene effettuare il più presto possibile la coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione, con trasferimento incondizionato se necessario ad un centro terziario. Questo messaggio si riflette nel recente Documento di Consenso della Federazione Italiana di Cardiologia[12]. Qualora tuttavia si scelga per tutti i pazienti – per qualsiasi motivo anche logistico – ad esempio in un centro terziario molto affollato, una *policy* di rivascolarizzazione molto precoce non si rischia un eccesso di complicanze emorragiche gravi.

## Bibliografia


1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
2. Savonitto S, De Servi S, Petronio AS, et al. Early aggressive vs initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Italian Elderly ACS study. J Cardiovasc Med 2008; 9: 217-26.
3. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, et al, for the GRACE Investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2007; 93: 177-82.
4. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, et al. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. Arch Intern Med 2006; 166: 2027-34.
5. 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.
6. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al, for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 353: 1095-104.
7. 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; 95: 807-12.
8. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al, on behalf of the Italian "Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology" and "Society for Invasive Cardiology-GISE" Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. Eur Heart J 2005; 26: 1494-8.
9. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al, for the ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. JAMA 2009; 302: 947-54.
10. Mehta SR, 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.
11. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: a prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091-101.
12. Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso. Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 1-6): 5S-43S.


## Il punto di vista di Marco Zimarino

### *Contesto clinico*

Le linee guida delle società cardiologiche americane [American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)] e di quella europea [European Society of Cardiology (ESC)] hanno codificato nel 2007 le strategie di avvio a studio coronarografico nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCANSTE)[1,2]:

- conservativa o selettivamente invasiva: stabilizzazione medica, con coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione mediante interventistica coronarica percutanea (PCI) o bypass aortocoronarico solo in caso di instabilizzazione clinica;
- invasiva, con coronarografia sistematica e PCI, qualora possibile, o bypass aortocoronarico. Tale strategia è poi definibile in base alla tempistica di esecuzione come "urgente" se l'angiografia viene eseguita nelle prime 2h o "precocemente invasiva"se entro le prime 48h (secondo ACC/AHA) o 72h (secondo ESC).

Nelle linee guida ACC/AHA manca una raccomandazione formale di selezione dei pazienti per invio a strategia urgente o precocemente invasiva, mentre il documento ESC identifica in modo dettagliato i sottogruppi da sottoporre a coronarografia con tempistiche diverse (Tabella 1). Altre differenze macroscopiche risiedono in una maggiore attenzione delle linee guida ESC a comorbilità, quali diabete mellito ed insufficienza renale. Per quanto riguarda la modalità di stratificazione del rischio, le linee guida ESC citano il solo punteggio GRACE, trascurando il punteggio TIMI perché giudicato meno accurato, mentre il documento ACC/AHA dà pari dignità ai due strumenti di calcolo del rischio.

Una strategia invasiva ha il vantaggio di poter identificare precocemente il vaso responsabile dell'instabilità clinica, verso il quale si può dirigere il trattamento in modo tempestivo (strategia precocemente interventistica); il trattamento precoce di una lesione coronarica instabile è una situazione di elevato rischio di eventi avversi periprocedurali – principalmente di infarto miocardico non fatale – ma può prevenire gli eventi ischemici migliorando la prognosi a distanza. Al contrario, ritardare lo studio coronarografico può consentire di massimizzare la terapia medica (antitrombotici e statine) e di trattare una placca già "stabilizzata" e quindi meno incline alla microembolizzazione, che costituisce uno dei meccanismi principali del danno miocardico in corso di PCI[3].

### *Analisi della metodologia e dei risultati dello studio TIMACS*

Lo studio TIMACS[4], nato come sottostudio non sponsorizzato derivante inizialmente dall'OASIS-5[5] e proseguito an-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:33:35



**Tabella 1.** Confronto tra le raccomandazioni delle linee guida americane (ACC/AHA) ed europee (ESC) sulla strategia di invio a coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

| Caratteristiche del paziente | ACC/AHA | ESC |
|---|---|---|
| Angina ricorrente o refrattaria al trattamento | Invasiva | Invasiva urgente |
| Scompenso cardiaco | Invasiva | Invasiva urgente |
| Instabilità emodinamica (shock) | Invasiva | Invasiva urgente |
| Aritmie ventricolari maggiori (TV o FV) | Invasiva | Invasiva urgente |
| Incremento dei marcatori cardiaci (TnT o TnI) | Invasiva | Invasiva precoce |
| Alterazioni dinamiche del tratto ST | Invasiva | Invasiva precoce |
| PCI nei 6 mesi precedenti | Invasiva | Invasiva precoce |
| Pregresso CABG | Invasiva | Invasiva precoce |
| Ridotta funzione ventricolare sinistra (FE <40%) | Invasiva | Invasiva precoce |
| Elevato punteggio di rischio | Invasiva (TIMI o GRACE) | Invasiva precoce (GRACE ≥109) |
| Test non invasivo ad alto rischio | Invasiva | – |
| Diabete mellito | – | Invasiva precoce |
| Insufficienza renale (VFG calcolata <60 ml/min/1.73 $m^2$) | – | Invasiva precoce |
| Basso punteggio di rischio | Conservativa (TIMI o GRACE) | Conservativa (GRACE <109) |
| Scelta del paziente o del medico in assenza di caratteristiche di alto rischio | Conservativa | – |
| Assenza di angina ricorrente, scompenso cardiaco, modifiche ECG (6-12h) o marcatori cardiaci (6-12h) | – | Conservativa |

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CABG = bypass aortocoronarico; ESC = European Society of Cardiology; FE = frazione di eiezione; FV = fibrillazione ventricolare; PCI = intervento coronarico percutaneo; TnI = troponina I; TnT = troponina T; TV = tachicardia ventricolare; VFG = velocità di filtrazione glomerulare.

che dopo il termine di questo, ha randomizzato 3031 pazienti a coronarografia precoce (≤24h) o tardiva (≥36h). Lo studio mostra una tendenza non significativa all'aumento dell'endpoint primario (decesso, infarto miocardico non fatale o ictus a 6 mesi) nei pazienti sottoposti a coronarografia tardiva e una significativa riduzione dell'endpoint secondario (decesso, infarto miocardico non fatale o ischemia refrattaria a 6 mesi) nei pazienti randomizzati a strategia precocemente invasiva.

Gli autori hanno quindi intelligentemente utilizzato parte delle risorse logistiche impiegate per la realizzazione di uno studio finanziato, mediante un protocollo spontaneo di *spin-off* che ha ricevuto una pubblicazione prestigiosa come lo studio originario (entrambi pubblicati sul *New England Journal of Medicine*). Tuttavia – facile critica *a posteriori* per gli studi che non raggiungono l'obiettivo primario – la valutazione della dimensione campionaria è stata inadeguata per una riduzione di eventi ottenuta (1.7%) che è stata circa la metà del valore ipotizzato (il 3.2%, ovvero il dichiarato 28% dell'11.3% degli eventi).

Altra critica consiste nel fatto che non sia stato eseguito in cieco. Per uno studio di strategia diagnostica non poteva essere altrimenti ma, dato che sia il paziente che il medico conoscevano l'allocazione, non si può escludere che ciò abbia condizionato in qualche modo le decisioni cliniche nel follow-up. L'obiettivo composito secondario – generalmente ideato per "salvare" un qualche messaggio positivo derivante dallo studio – appare in tal caso estremamente debole, in quanto differisce dal primario per una variabile estremamente soggettiva e di scarso impatto prognostico, quale l'insorgenza di ischemia refrattaria, definita come una sintomatologia della durata >5 min nonostante terapia medica, che richieda un gesto di rivascolarizzazione addizionale. Nel dettaglio metodologico il termine *blind* (cieco) compare comunque, in quanto l'assegnazione degli eventi veniva eseguita da una commissione che non era a conoscenza dell'allocazione dei pazienti, ma non si può escludere che il ricovero sia stato consigliato più frequentemente nei pazienti studiati con maggior ritardo. In ogni caso la differenza di ricovero a 6 mesi – pur se significativa – appare minima in valore assoluto e quindi poco rilevante nella sostanza: l'1% nei soggetti studiati entro 24h, il 3.3% nei pazienti studiati oltre le 36h. Non si poteva d'altra parte neanche prevedere un divario maggiore, dato che le due strategie differivano per un intervallo temporale ridotto: nel gruppo precoce la coronarografia era stata eseguita ad una mediana di 14h dall'arruolamento, nel gruppo tardivo a 50h, ossia con poco meno di 1.5 giorni di ritardo.

Il messaggio più rilevante ed anche più utile dal punto di vista pratico deriva dall'analisi per sottogruppi: i pazienti a rischio elevato (con punteggio di rischio GRACE >140) beneficiano in modo significativo di un approccio precoce; in tale classe di rischio veniva infatti documentata una ridotta incidenza dell'endpoint primario (decesso, infarto non fatale ed ictus) a 6 mesi. Tale risultato non è nuovo e rafforza le raccomandazioni dell'ESC, secondo le quali la tempistica di esecuzione della coronarografia deve essere subordinata ad una valutazione clinica e ad un'accurata stratificazione del rischio. Per la precisione, l'ESC suggerisce un approccio invasivo precoce (entro 72h) in tutti i pazienti con rischio GRACE intermedio-alto, mentre lo studio TIMACS documenta un beneficio clinico evidente nella coronarografia estremamente precoce (entro 24h) nei soli pazienti con rischio GRACE alto.

La terapia antiaggregante piastrinica impiegata nello studio non sembra adeguata. Oltre l'80% dei pazienti è stato trattato con aspirina e clopidogrel, che però è stato somministrato nella quasi totalità al dosaggio di 300 mg, pur se il dosaggio di 600 mg è stato usato in una percentuale lievemente maggiore nei pazienti allocati alla strategia invasiva precoce (9.8 vs 6.9%). Non si può escludere che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:33:35



un così ampio utilizzo di una dose di carico di 300 mg di clopidogrel abbia penalizzato la strategia precoce: i 300 mg determinano un'inibizione della reattività piastrinica che è significativamente inferiore rispetto ai 600 mg fino a 48h dopo la somministrazione[6]. Le PCI eseguite entro le 24h potrebbero essere state eseguite con un livello di inibizione della reattività piastrinica inferiore a quello del gruppo tardivo. Ciò potrebbe aver "smorzato" i risultati positivi della strategia precocemente aggressiva.

### *Confronto con altri studi*

Nel trattamento dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), dopo la dimostrazione del fatto che l'estensione dell'area infartuale e la prognosi infausta sono direttamente proporzionali al ritardo nell'attuazione della terapia riperfusiva, si è osservata una progressiva sensibilizzazione verso problematiche logistiche con l'obiettivo di contenere i tempi di rivascolarizzazione miocardica. Avremo anche nella gestione delle SCA-NSTE la necessità di istituire una rete per ridurre i tempi di accesso alla sala di emodinamica? A differenza dello STEMI, per quanto riguarda la tempistica di esecuzione della coronarografia, i dati a tutt'oggi a nostra disposizione non sembrano così fortemente concordi nel supportare la strategia del "prima è meglio", soprattutto se applicata in modo indiscriminato.

Le due metanalisi attualmente disponibili[7,8] non analizzano in modo sistematico la tempistica di esecuzione della coronarografia ma solo il confronto tra una strategia sistematicamente invasiva ed una conservativa (o selettivamente invasiva) nei pazienti con SCA-NSTE. L'utilizzo di una strategia invasiva è associato ad un incremento della mortalità ospedaliera ma una riduzione della mortalità a distanza dalla dimissione, che sembra dare comunque un beneficio netto in termini di sopravvivenza. Tale beneficio inizia a manifestarsi negli studi successivi al 1999, verosimilmente in relazione ad un uso più intensivo di antiaggreganti piastrinici (tienopiridine ed inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa). La riduzione della mortalità è particolarmente evidente nei pazienti con positività dei marcatori di citonecrosi all'ingresso e nei pazienti che, pur allocati ad una strategia invasiva, sono studiati dopo le prime 24h. Anche l'estensione della rivascolarizzazione gioca un ruolo fondamentale: maggiore è la differenza tra la percentuale di rivascolarizzazioni eseguite nel braccio invasivo rispetto a quello conservativo, maggiore è la differenza in termini di sopravvivenza a favore dei pazienti gestiti in modo aggressivo. Nel TIMACS[4] l'utilizzo di PCI è solo lievemente superiore nel braccio avviato precocemente a coronarografia, pur se il dato raggiunge la significatività (60 vs 55%, $p = 0.001$). Peraltro – secondo il protocollo – la rivascolarizzazione doveva essere rapida nei pazienti sottoposti a coronarografia entro le 24h, mentre i pazienti avviati ad angiografia più tardivamente potevano eseguire la rivascolarizzazione a distanza imprecisata dall'esame diagnostico. Tuttavia tale disegno, che poteva contenere una forte discriminante, non si è poi tradotto nella realtà: nel dettaglio dei risultati il ritardo medio della PCI rispetto allo studio diagnostico appare simile, ossia di circa 2h in entrambi i bracci.

Recentemente, lo studio OPTIMA[9] ha randomizzato 142 pazienti con SCA-NSTE che avevano eseguito una coronarografia precoce (a 2h dall'ingresso) a PCI immediata o eseguita tardivamente (dopo 25h dallo studio diagnostico). Anche in questo caso, il pretrattamento antitrombotico consisteva in aspirina + 300 mg di clopidogrel. Per contenere la dimensione del campione, lo studio era stato disegnato con una definizione dell'infarto periprocedurale per valori della creatinchinasi-MB solo maggiori dei valori normali e non, come attualmente raccomandato, >3 volte[10]. Con sorpresa – affermano gli autori – è stata riscontrata un'incidenza di infarti periprocedurali maggiore nel gruppo che aveva eseguito PCI immediata, ma forse anche in questo il danno periprocedurale è associato ad un'insufficiente inibizione della reattività piastrinica.

Risultati simili sono stati ottenuti anche nello studio ABOARD[11]: pur se tutti i pazienti sono stati trattati con abciximab all'atto della PCI – e quindi, si presume, con livelli precocemente elevati di inibizione della reattività piastrinica – l'esecuzione immediata della PCI è stata gravata da un rischio di infarto periprocedurale tendenzialmente superiore ai pazienti con SCA-NSTE sottoposti a rivascolarizzazione il giorno successivo. La strategia di PCI ha invece mostrato una tendenza (non significativa) alla riduzione dei sanguinamenti, pur se si è fatto ampio utilizzo (>80%) dell'accesso radiale e quindi lo studio è stato condotto nelle condizioni ottimali di riduzione degli eventi emorragici.

### *Conclusioni*

Pur se con un messaggio forse meno forte del previsto, lo studio TIMACS sottolinea nuovamente l'importanza della stratificazione del rischio prima di decidere se inviare i pazienti con SCA-NSTE ad un percorso invasivo accelerato o se seguire una strategia più attendista. Purtroppo, sia in ambito nazionale che internazionale si osserva tristemente come la gestione di tali pazienti sia regolata spesso dalla disponibilità della cardiologia interventistica *in loco*[12] e si attui un utilizzo improprio delle risorse, con quasi la metà dei soggetti ad alto rischio gestiti in modo conservativo e circa un terzo dei pazienti sottoposti a coronarografia con un ritardo >3 giorni[13].

## Bibliografia


1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction). Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation 2007; 116: e148-e304.
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
3. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, et al. Plaque volume

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:33:35



and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction, myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. Circulation 2006; 114: 662-9.

4. Mehta SR, 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.
5. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354: 1464-76.
6. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. Eur Heart J 2004; 25: 1903-10.
7. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. 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.
8. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293: 2908-17.
9. 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; 95: 807-12.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al, for the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007; 116: 2634-53.
11. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al, for the ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. JAMA 2009; 302: 947-54.
12. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for 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.
13. Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, et al, for the GRACE Investigators. Delay to angiography and outcomes following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. Heart 2009; 95: 211-5.