

Il *timing* ottimale della coronarografia nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: *festina lente*

Francesco Saia

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2): 102-103)

© 2010 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Saia

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico
S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail: francescosaia@
hotmail.com

Archiviato il confronto tra una strategia inizialmente conservativa ed una strategia invasiva di routine nel trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE), con bilancio finale a favore di quest'ultima nei pazienti ad alto rischio, una nuova area di incertezza ha attirato l'interesse della ricerca clinica più recente: la definizione della tempistica ottimale per l'esecuzione della coronarografia e delle eventuali procedure di rivascolarizzazione.

Questo numero del Giornale ospita il processo ad uno dei più importanti studi randomizzati controllati che hanno cercato di far luce su questo argomento: lo studio TIMACS (Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes)¹. Non sorprendentemente, gli esperti interpellati ad impersonare i ruoli di difesa ed accusa giungono a conclusioni simili.

Partiamo allora da un punto certamente condiviso: una strategia precocemente invasiva di routine non sembra offrire vantaggi sostanziali rispetto ad una strategia invasiva differita. Questa affermazione deriva direttamente dai risultati dello studio TIMACS che, pur con alcuni limiti metodologici giustamente sottolineati da Marco Zimarino, ha documentato che i pazienti con SCA-NSTE avviati ad esame coronarografico entro 24h dalla randomizzazione (tempo mediano 14h) presentavano un'incidenza dell'endpoint primario (morte, infarto miocardico e ictus a 6 mesi) paragonabile a coloro sottoposti invece ad angiografia oltre le 36h (mediana 50h): 9.6 vs 11.3% (hazard ratio 0.85, intervallo di confidenza al 95% 0.68-1.06). Come si conciliano questi dati con i risultati del precedente trial ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off)²? Questo studio aveva infatti dimostrato che l'angiografia precoce (tempo mediano 2.4h) era superiore rispetto ad una strategia differita (mediana 86h) nel prevenire morte ed infarto ad 1 mese. La risposta risiede

verosimilmente nel disegno stesso dello studio ISAR-COOL, che prevedeva un'attesa eccessivamente lunga nel gruppo di controllo, con una differenza media tra i due gruppi di 83h contro le 36h dello studio TIMACS. Nello studio ISAR-COOL, questa differenza attesa si è tradotta in un'incidenza di eventi preprocedurali molto maggiore nel gruppo differito (13 eventi vs 1), nonostante la terapia antitrombotica ottimale con eparina, aspirina, carico di clopidogrel da 600 mg e tirofiban, mentre risultava uguale il numero di eventi postprocedura (11 in entrambi i gruppi). Quindi, lo studio angiografico può essere differito ma deve comunque essere eseguito entro 48-72h, come già peraltro affermato dalle linee guida^{3,4}.

Una seconda conclusione condivisa è che una strategia precocemente invasiva non si associa ad una maggiore incidenza di complicanze, né ischemiche né emorragiche. Diversi studi avevano precedentemente documentato un potenziale rischio associato all'esecuzione di procedure invasive in un *milieu* protrombotico e su placche altamente instabili come di frequente riscontro in corso di sindrome coronarica acuta⁵⁻⁷. In nessuno degli studi randomizzati TIMACS, ISAR-COOL e ABOARD (Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention)⁸ si è osservato un aumento del rischio associato alla strategia precocemente invasiva. Questo risultato è probabilmente attribuibile all'ottimizzazione della terapia farmacologica periprocedurale, cui va quindi prestata la massima attenzione, e non è affatto irrilevante: esso rappresenta infatti una forte evidenza per quei centri che, per ragioni logistiche, preferiscano una strategia di rivascolarizzazione più rapida, associata ad una significativa riduzione dei tempi e quindi dei costi di ospedalizzazione⁸.

Quali elementi di incertezza restano dunque in campo dopo la pubblicazione dello stu-

dio TIMACS? Il primo riguarda la possibilità che una strategia invasiva *urgente* o *immediata* (approccio simile all'angioplastica primaria) possa offrire dei vantaggi rispetto ad una strategia invasiva differita, differentemente da quanto acclarato per una strategia invasiva *precoce* (entro 48-72h). La distinzione non è puramente semantica. Intanto, si tratta di una distinzione già in qualche misura prevista delle attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia e delle Società Americane^{3,4}, menzionata anche nel Documento di Consenso sulle SCA-NSTE della Federazione Italiana di Cardiologia pubblicato in un supplemento di questo Giornale⁹. Inoltre, elemento ancora più importante, la documentazione della superiorità clinica di una strategia invasiva *immediata* rispetto alle altre avrebbe conseguenze enormi sull'organizzazione del sistema sanitario, visto l'impatto epidemiologico numericamente molto maggiore nelle SCA-NSTE rispetto all'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Una risposta a questo quesito è stata fornita molto recentemente dallo studio ABOARD ed è chiaramente negativa: una strategia di intervento immediato (tempo mediano 70 min) rispetto al differimento dell'angiografia al giorno lavorativo seguente (mediana 21h) non offre alcun vantaggio in termini di riduzione quantitativa dell'infarto miocardico, definito dal picco di troponina⁸. D'altronde, già un'analisi esplorativa dello studio TIMACS non aveva evidenziato alcuna eterogeneità di risultati stratificando i centri in base all'esecuzione dell'angiografia entro 6h, tra 6 e 12h e dopo 12h, nel gruppo precocemente invasivo.

Un secondo elemento di dubbio è se sia ancora ipotizzabile un vantaggio di una strategia precocemente invasiva in qualche sottogruppo di pazienti. Qui non vi sono evidenze certe ma due ragionevoli certezze:

1. alcune categorie di pazienti sono state escluse dai suddetti studi e, anche in base alle vigenti linee guida, sono candidate ad una strategia invasiva *immediata* o *urgente*: pazienti con angina ricorrente o refrattaria al trattamento, instabilità emodinamica o aritmie maggiori;
2. i pazienti a rischio maggiore di eventi avversi possono trarre beneficio da una strategia *precocemente invasiva*. Infatti, come sottolineato da Steffenino e Zimarino, un'analisi prespecificata dello studio TIMACS ha documentato la riduzione dell'endpoint primario nel terzile di pazienti con punteggio di rischio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)¹⁰ più alto, ovvero >140. Lo studio ABOARD non ha invece evidenziato vantaggi di un cateterismo *immediato* neppure in questi pazienti.

Un margine di dubbio resta anche su una possibile penalizzazione del gruppo sottoposto a strategia precocemente invasiva nello studio TIMACS a causa dell'impiego di una terapia antiplastrinica inadeguata (dose di carico di clopidogrel 300 mg e basso uso degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, circa 20%). Questo dubbio è stato però parzialmente fugato dallo studio ABOARD, che ha invece impiegato un pretrattamento con alte dosi di clopidogrel ed abciximab in virtualmente tutti i pazienti sottoposti ad angioplastica immediata.

Infine, è ipotizzabile un ruolo della troponina basale nel definire il *timing* di intervento? A differenza dello snodo decisionale tra strategia invasiva e strategia inizialmente conservativa, qui la risposta sembra negativa: nello studio TIMACS non è stata riportata eterogeneità di risultati sia primari che secondari in base all'elevazione iniziale dei marker bioumorali, mentre nell'ABOARD manca un'analisi

specificata ma più di tre quarti dei pazienti arruolati avevano la troponina basale positiva ed è poco verosimile che gli autori non abbiano esplorato questa ipotesi.

In conclusione, nelle SCA-NSTE il tempo probabilmente *non* è miocardio come nello STEMI, ma anche il ritardo eccessivo nell'applicazione di una strategia invasiva, troppo spesso osservato nella pratica clinica¹¹, appare ingiustificato. Un'attenta stratificazione del rischio mediante algoritmi relativamente semplici può individuare un gruppo di pazienti in cui effettuare l'angiografia in tempi più rapidi.

Bibliografia

1. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al, on behalf of the TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-75.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
7. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al, on behalf of the ICTUS Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-104.
8. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al, on behalf of the ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 947-54.
9. 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.
10. 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: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
11. Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, et al, on behalf of 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.