

Diagnosi e trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. Insegnamenti clinici comuni e qualche differenza tra le linee guida ESC e quelle ACC/AHA pubblicate nell'anno 2007

Stefano Savonitto, Michela Caracciolo, Alice Sacco, Silvio Klugmann

Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

(G Ital Cardiol 2008; 9 (5): 314-319)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 febbraio 2008; accettato il 25 febbraio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Savonitto

I Divisione di Cardiologia
Dipartimento
Cardiologico
"A. De Gasperis"
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail:
stefano.savonitto@
fastwebnet.it

Le linee guida (LG) di pratica clinica costituiscono un importante strumento per trasferire al letto del paziente i progressi della ricerca clinica. In molti casi, esse hanno pressoché sostituito i libri di testo in quanto facilmente e gratuitamente disponibili via internet e aggiornate man mano che nuove evidenze sperimentali suggeriscono sostanziali evoluzioni nell'approccio clinico.

Essendo basate su evidenze sperimentali, valutate secondo criteri prestabiliti da esperti riconosciuti dalle Società Scientifiche, esse hanno una qualche valenza medico-legale¹, percepita soprattutto sulla sponda occidentale dell'Atlantico, laddove l'avvocato cura la relazione medico-paziente più frequentemente che nel vecchio continente: una considerazione che rende conto di una prima differenza generale tra LG europee e americane, queste ultime sempre molto più estese, per dettagliare un maggiore spettro di situazioni cliniche.

I registri osservazionali continuano a documentare importanti scollamenti tra le raccomandazioni delle LG e la pratica clinica, per motivi di varia natura che abbiamo discusso in un precedente articolo su questo stesso Giornale². Tuttavia, più che di una vera divergenza di comportamento, le osservazioni ripetute nel tempo segnalano una inerzia, una latenza nel tradurre in pratica clinica le raccomandazioni contenute nelle LG. Alla fine però, la progressiva adesione alle raccomandazioni porta ad un miglioramento della pratica clinica con sostanziali benefici per i pazienti, misurabili in termini di miglioramento prognostico^{3,4}.

Per quanto riguarda la diagnosi e terapia delle sindromi coronariche acute senza sopra-

slivellamento del tratto ST (SCA-NSTE), LG specifiche sono state pubblicate, e successivamente aggiornate o riscritte, a partire dall'anno 1994 (Figura 1) sia dalle Società Scientifiche americane che da quelle europee. Ognuna delle successive edizioni ha avuto significativi riflessi clinici.

Le prime LG in ordine di tempo, editate nel 1994 dalla Task Force Agency for Health Care Policy and Research/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHCPR/NHLBI) capitanata da Eugene Braunwald⁵, incorporavano la classificazione originale dell'angina instabile di Braunwald⁶ che ha avuto l'enorme merito di suddividere l'ampio spettro delle presentazioni cliniche dell'angina instabile in sottogruppi omogenei dal punto di vista fisiopatologico. Queste erano le LG vigenti durante gli anni '90, quando vennero condotti i principali studi di strategia farmacologica e interventistica che hanno plasmato le nostre attuali conoscenze e le successive LG. Con riferimento alla classificazione di Braunwald⁶, bisogna ricordare che la stragrande maggioranza degli studi alla base delle attuali LG hanno incluso pazienti di classe IIIB, ossia con angina a riposo nelle 48 h precedenti l'arruolamento, in cui dal punto di vista fisiopatologico esiste una razionale indicazione alla terapia antitrombotica con o senza interventistica precoce⁷.

Le LG europee⁸ e americane⁹ dell'anno 2000 hanno costituito una pietra miliare, avendo codificato 10 anni di esplosione di studi diagnostici, con la determinazione della stratificazione di rischio basata su storia clinica, ECG e marcatori di danno miocardico; queste ultime informazioni avendo

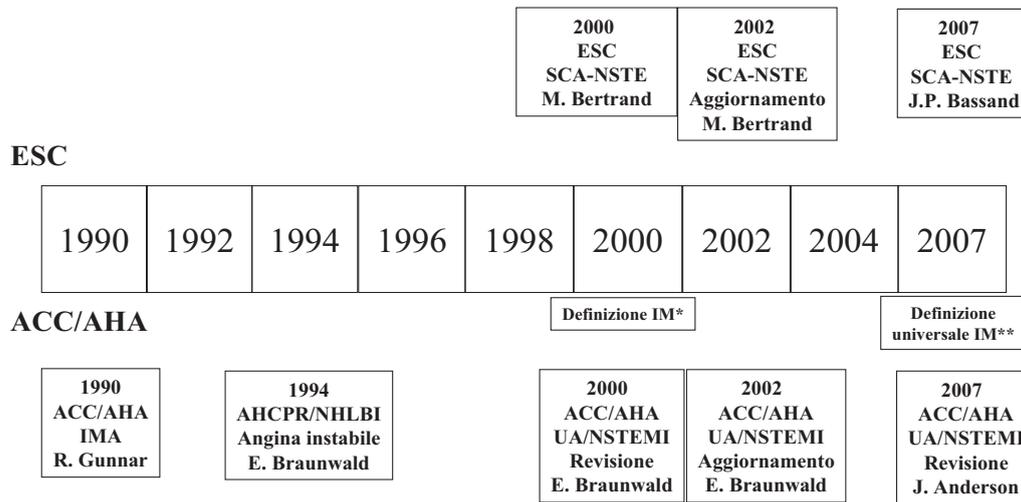


Figura 1. Successive edizioni e aggiornamenti delle linee guida europee (ESC) e americane (ACC/AHA) sulle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE). ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ACCF = American College of Cardiology Foundation; AHCPR/NHLBI = Agency for Health Care Policy and Research/National Heart, Lung, and Blood Institute; ESC = European Society of Cardiology; IM = infarto miocardico; IMA = infarto miocardico acuto; UA/NSTEMI = angina instabile/infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; WHF = World Heart Federation. *ESC e ACC/AHA; **ESC/ACCF/AHA/WHF.

originato la ridefinizione dell'infarto miocardico nello stesso anno 2000¹⁰. La stessa edizione delle LG ha evidenziato i criteri di scelta tra approccio precocemente aggressivo e inizialmente conservativo. Nella sostanza, le raccomandazioni contenute nelle LG dell'anno 2000 sono tuttora valide.

Gli aggiornamenti del 2002^{11,12} hanno costituito un gradino meno decisivo, se non per avere attribuito una maggiore centralità alle troponine nella definizione del danno ischemico, nell'aver rinforzato il concetto della relazione tra rischio basale e beneficio della strategia "precocemente invasiva", e per aver introdotto clopidogrel tra i farmaci raccomandati sia in acuto che a lungo termine in tutte le categorie di pazienti con esclusione di quelli chirurgici.

Le LG dell'anno 2007^{13,14} costituiscono un significativo passo avanti dal punto di vista clinico. Entrambe sono una totale riscrittura, non un aggiornamento, e quindi sostituiscono le precedenti edizioni. Sulla base di nuove evidenze generate da registri osservazionali e metanalisi, dai follow-up a lungo termine degli studi di intervento, e da nuovi studi farmacologici, esse riconoscono la necessità di un approccio meno schematico alla stratificazione di rischio e della valutazione del rischio iatrogeno delle procedure farmaco-interventistiche. Al di là delle modeste differenze tra le LG compilate alle opposte sponde dell'Atlantico (che verranno brevemente segnalate nel presente articolo) importa piuttosto notare l'insegnamento comune per il miglioramento della pratica clinica.

Insegnamenti comuni ad entrambe le linee guida

Entrambe fanno riferimento alla nuova "definizione

universale di infarto miocardico"¹⁵ che stabilisce l'impiego delle troponine come "gold standard".

Entrambe raccomandano la stratificazione di rischio secondo un approccio "multimarker", sottolineando che il rischio del paziente va stimato sulla base delle caratteristiche cliniche, elettrocardiografiche e biochimiche, queste ultime con particolare enfasi sulla troponina che, anche in recenti studi prospettici, e non più solo retrospettivi, ha dimostrato di poter discriminare tra pazienti sensibili e non sensibili ad approcci farmacologici più aggressivi¹⁶. Entrambe definiscono come di scarsa utilità la misurazione dei peptidi natriuretici nella stratificazione di rischio e guida alla terapia per la fase acuta, ma potenzialmente utili per la stratificazione di rischio a lungo termine.

Entrambe enfatizzano l'impiego di score di rischio, quelle europee decisamente a favore del GRACE risk score in quanto derivato da pazienti non selezionati, ma necessitante l'impiego di una calcolatrice¹⁷; quelle americane più liberali nell'avallare gli score derivati da trial clinici (TIMI, PURSUIT, FRISC), con il vantaggio di un calcolo più semplice ma una meno diretta applicabilità a pazienti complessi.

Entrambe indicano un atteggiamento urgentemente invasivo in pazienti ad alto rischio ischemico, con ischemia refrattaria, scompenso o instabilità aritmica (raccomandazione di grado IC secondo European Society of Cardiology [ESC] e IB secondo American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA]). In pazienti a rischio intermedio ed elevato, ma senza caratteristiche di urgenza, entrambe raccomandano una strategia invasiva sistematica, entro 72 h secondo ESC, senza indicazione del tempo nelle LG americane.

Entrambe danno grande rilevanza ad un impiego corretto della terapia antitrombotica sia nell'approccio invasivo che in quello conservativo.

Grande rilievo è dato, in entrambe le LG, alle “popolazioni” speciali, in particolare:

- le donne dovrebbero essere trattate come gli uomini, prestando maggiore attenzione al dosaggio dei farmaci in base al peso e alla stima della clearance della creatinina; le LG americane indicano che le donne a basso rischio devono essere trattate conservativamente;
- gli anziani, a causa del loro maggior rischio di base, dovrebbero essere trattati aggressivamente, tenendo tuttavia in considerazione le comorbilità e il rischio iatrogeno dei farmaci e delle procedure, soprattutto il by-pass aortocoronarico;
- nei diabetici entrambe indicano un approccio aggressivo;
- nell'insufficienza renale entrambe sottolineano la grave prognosi a lungo termine e raccomandano attenzione nel dosaggio dei farmaci. Le LG europee si sbilanciano a raccomandare un approccio aggressivo in considerazione dell'elevato rischio di eventi ischemici (*grading* IIa-B), mentre quelle americane dicono che un approccio aggressivo “può essere ragionevole”, tuttavia con un cauto *grading* IIb-C che riflette l'elevato rischio interventistico.

La stima del rischio emorragico e la prevenzione del sanguinamento hanno grande risalto in entrambe, ma soprattutto in quelle europee. La validazione e introduzione nelle LG di nuovi farmaci antitrombotici (soprattutto fondaparinux e bivalirudina) con minore rischio emorragico, sulla base di trial di grandi dimensioni, costituisce uno dei punti più importanti dell'edizione 2007 di entrambe le LG. Le raccomandazioni sulla necessità di avere un approccio restrittivo alle trasfusioni e sulle modalità di continuazione delle terapie antitrombotiche anche in caso di sanguinamento sono alquanto simili e di rilevante potenziale clinico.

Il monitoraggio accurato della funzione renale, con l'aggiustamento delle dosi dei farmaci a clearance renale in caso di stima della velocità di filtrazione glomerulare $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, è una raccomandazione forte in entrambe le LG.

L'indicazione alla valutazione funzionale precoce nei pazienti a basso rischio e alla dimissione in tutti i pazienti è presente in entrambe le LG, sebbene con *grading* IC in assenza di evidenza specifica, ma come trascinamento dalle evidenze in pazienti stabili.

La prevenzione secondaria ha grande spazio in entrambe le LG, raccomandando la modificazione dello stile di vita e il controllo aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare. A questo proposito, è rilevante osservare che ACC/AHA hanno recentemente pubblicato un aggiornamento delle LG sull'angina stabile completamente dedicato alle modificazioni dello stile di vita e dei fattori di rischio¹⁸. Le indicazioni per la terapia alla dimissione (betabloccanti, statine e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sostanzialmente a tutti) sono alquanto sovrapponibili con modeste differenze nei livelli di raccomandazione.

Peculiarità di ciascuna linea guida

Un punto qualificante delle LG americane, del tutto assente in quelle europee, è la grande attenzione alla fase preospedaliera, alle istruzioni da fornire ai pazienti sull'impiego di nitroglicerina sublinguale e sul ricorso al 911 (equivalente al nostro 118) e alla semplificazione del percorso diagnostico iniziale. Le LG europee si limitano ad osservare che nelle SCA-NSTE vi è minore urgenza rispetto all'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. Né l'una né l'altra LG danno indicazioni sull'utilizzo dei network dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST per il riferimento dei pazienti più critici.

Le LG europee sottolineano due significativi aspetti metodologici. Il primo è la riaffermazione dell'importanza del *grading* III (“da non fare”) che era scomparso nelle LG 2005 sugli interventi coronarici percutanei (“vietato vietare”): a nostro parere, che un riconosciuto comitato di esperti dichiarò ufficialmente che cosa ha dimostrato di essere inutile o dannoso è un punto forte nel concetto stesso di LG. Il secondo è la definizione *a priori* della superiore evidenza (livello di evidenza A) derivante da studi che siano randomizzati, in doppio cieco, di adeguata potenza statistica e con endpoint non surrogati e non soggetti a “bias” (ad esempio, morte e infarto miocardico); d'altra parte, studi che non siano in doppio cieco e impieghino (ad esempio come componente di un endpoint composito) endpoint meno robusti quali ischemia refrattaria e necessità di rivascolarizzazione, sono considerati conferire un minore grado di evidenza. Questo criterio è alla base, ad esempio, del più elevato grado di raccomandazione attribuito a fondaparinux rispetto a bivalirudina, pur con differenti indicazioni di impiego.

Un'altra peculiarità delle LG europee è la modalità di presentazione dei rapporti costo/beneficio di ogni passaggio terapeutico, espresso come NNT (numero di pazienti da trattare), e rischio/beneficio, con particolare riferimento al rischio emorragico. Per quanto questa modalità di presentazione dipenda molto dalla metanalisi scelta (tra le tante disponibili, con diversi valori di odds ratio e NNT), essa ha un indubbio valore didattico, e possibilmente regolatorio a livello del decisore pubblico.

Punti di divergenza

Punti di divergenza sono da registrare per quanto riguarda le raccomandazioni relative all'impiego di alcune terapie farmacologiche che presenteremo schematicamente, senza l'intento di riscrivere o giudicare le LG.

Eparina non frazionata

Sia per una strategia inizialmente conservativa che per una invasiva precoce, eparina non frazionata ha raccomandazione ESC di grado IC e ACC/AHA di grado IA.

Poiché l'effetto favorevole di eparina non frazionata nella metanalisi di Oler et al.¹⁹ era limitato alla riduzione del rischio di infarto, e comunque su numeri modesti, ESC non riconosce il livello di evidenza A. Stanti le controindicazioni degli altri anticoagulanti, eparina non frazionata rimane indubbiamente il farmaco di prima scelta nell'insufficienza renale.

Enoxaparina

ESC è più restrittiva di ACC/AHA, sia per una strategia invasiva precoce (*grading* IIa-B vs IA) che per una inizialmente conservativa (IC vs IA). In questa valutazione pesano sia la non superiorità verso eparina non frazionata nello studio SYNERGY in pazienti trattati aggressivamente²⁰, che l'inferiorità nei confronti di fondaparinux in OASIS-5 nei pazienti trattati conservativamente²¹.

Fondaparinux

Fondaparinux riceve da ACC/AHA raccomandazioni di grado IB sia per l'approccio invasivo che per quello inizialmente conservativo, raccomandando il farmaco nei pazienti ad elevato rischio emorragico. ESC somministra *grading* IA per l'approccio inizialmente conservativo, mentre non prende in considerazione il farmaco nell'approccio invasivo precoce. Da un punto di vista formale, il livello di evidenza A richiederebbe più di un trial randomizzato o una metanalisi. Tuttavia, come anzidetto, l'attribuzione di classe A da parte di ESC riconosce la "unequivocal superiority" di fondaparinux su enoxaparina in termini di minore mortalità e minore rischio emorragico, riscontrata globalmente nello studio OASIS-5²¹ che ha arruolato oltre 20 000 pazienti. Per i pazienti con approccio inizialmente invasivo, il giudizio nei confronti di fondaparinux è per lo meno sospeso da parte di entrambe le LG: stante il modesto eccesso di trombosi su catetere osservato in OASIS-5 e l'effetto sfavorevole di fondaparinux nell'angioplastica primaria in OASIS-6²², ACC/AHA dichiara di preferire eparina non frazionata o enoxaparina, mentre ESC non si sbilancia, considerando la non riduzione di eventi ischemici (ma nemmeno un effetto sfavorevole) nei confronti di enoxaparina nei pazienti trattati con angioplastica²³. ESC suggerisce che, nel caso il paziente in trattamento con fondaparinux vada incontro ad angioplastica, è necessario aggiungere 50-100 U/kg di eparina non frazionata (grado IIa-C). È l'unico caso in cui viene raccomandato uno "shift" (o meglio un'aggiunta di un secondo farmaco) di anticoagulante, mentre altrimenti le LG consigliano di condurre la procedura interventistica con lo stesso anticoagulante con cui si è iniziata la terapia, sia esso eparina non frazionata, enoxaparina o bivalirudina.

Clopidogrel

Le LG ESC sono tassative (raccomandazione IA) sulla somministrazione di clopidogrel a tutti i pazienti per 1 anno, indipendentemente dalla strategia invasiva o con-

servativa adottata. Quelle ACC/AHA sono più articolate: nei pazienti con strategia conservativa, clopidogrel deve essere iniziato subito e continuato per almeno 1 mese (IA), idealmente per 1 anno (IB); nei pazienti inviati a strategia precocemente invasiva, ad aspirina vanno aggiunti clopidogrel *oppure* un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa (IA), mentre la triplice terapia antiaggregante viene raccomandata con livello IIa-B.

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

Come già detto, nella strategia precocemente invasiva le LG ACC/AHA raccomandano gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in alternativa a clopidogrel prima della procedura (IA) o in associazione triplice (IIa-B). Le LG ESC attribuiscono alla triplice terapia "upstream" il livello di raccomandazione IIa-A, limitatamente ai pazienti con sottoslivellamento del tratto ST, troponina elevata o diabete. Per i pazienti ad alto rischio che vadano incontro ad angioplastica precoce senza trattamento "upstream" con tirofiban o eptifibatide, l'aggiunta di abiciximab ha raccomandazione di grado IA, sulla base dello studio ISAR-REACT 2¹⁶ mentre l'impiego di eptifibatide o tirofiban è meno ben definito (IIa-B).

Conclusioni

La lettura attenta delle LG, in ogni campo clinico, costituisce un importante momento di riflessione sulla professione medica. Queste ultime LG costituiscono un autorevole ed equilibrato richiamo a curare l'ampio spettro dei pazienti con SCA-NSTE facendo attenzione più puntuale al rapporto rischio/beneficio di ogni singolo passaggio diagnostico e terapeutico, dalla fase preospedaliera, alla diagnosi e stratificazione precoce, all'inquadramento delle patologie concomitanti, allo sfruttamento mirato dei presidi farmacologici e interventistici. Lo studio ICTUS²⁴ e i follow-up a lungo termine degli studi RITA 3²⁵ e FRISC-II²⁶ non sono stati senza impatto, avendo convinto gli estensori delle LG a focalizzare le raccomandazioni di aggressività precoce sui pazienti a rischio particolarmente elevato, con maggiore fiducia nella terapia medica a lungo termine in pazienti meno critici.

La grande importanza che entrambe le LG danno al "counseling" del paziente in fase di dimissione costituisce una notevole spinta a dedicare tempo al dialogo con il paziente, affinché il ricovero per sindrome coronarica acuta possa essere un'occasione di correzione dello stile di vita e degli altri fattori di rischio coronarico.

Nell'arco di entrambe le LG, includendo aspetti diagnostici, trattamento immediato, acuto e a lungo termine, stratificazione di rischio precoce e subacuta, l'articolazione delle raccomandazioni è di alcune centinaia di paragrafi; e tuttavia, le differenze di valutazione sono veramente limitate, come ci si può ragionevolmente attendere vista la comune origine dalla letteratura scientifica, la coincidenza temporale nella pubblicazio-

ne, il fatto che la maggior parte degli studi coinvolgono sperimentatori multinazionali, e il coinvolgimento nella stesura delle LG di sperimentatori con grande esperienza nella conduzione delle sperimentazioni cliniche controllate e dei registri osservazionali. Forse, come già per altre raccomandazioni¹⁵, potrebbe non essere utopico sperare per il futuro in LG comuni di Società cardiologiche dedicate alla cura di popolazioni entrambe eterogenee e con sempre più simili stili di vita e organizzazioni sociali.

Bibliografia

1. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. The legal implications of medical guidelines - a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-7.
2. Savonitto S, Klugmann S. Sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST. Dai trial clinici, alle linee guida, alla pratica clinica in Italia: necessità di chiudere il cerchio. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 167-76.
3. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al, on behalf of the GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007; 297: 1892-900.
4. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al, on behalf of the Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese Registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation* 2006; 113: 2398-405.
5. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
6. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.
7. Théroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
8. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
10. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
11. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, on behalf of the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
12. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
13. 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.
14. 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.
15. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
16. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al, on behalf of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-8.
17. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al, on behalf of the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53. (<http://www.outcomes.org/grace>).
18. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007; 116: 2762-72.
19. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-5.
20. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al, on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
21. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, on behalf of 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.
22. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, on behalf of the OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.
23. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and

- safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1742-51.
24. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al, on behalf of 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.
25. 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 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 914-20.
26. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L, on behalf of the Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndromes: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368: 998-1004.