

Come coniugare le risorse con l'appropriatezza: gli insegnamenti dei registri dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri

Luigi Oltrona, Roberto Pirola, Antonio Mafri, Silvio Klugmann

Dipartimento CardioToracoVascolare "A. De Gasperi", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:

Appropriateness;
Guidelines; Registries.

International guidelines issued in recent years by the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology/American Heart Association were aimed at presenting all the relevant evidence in the management of acute coronary syndromes and at helping physicians in routine clinical decision-making in order to weigh the benefits and risks of diagnostic or therapeutic procedures.

A recent debate has been held in the scientific community about the correct interpretation of guidelines and the methods concerning the process of their implementation. Some of their limitations have been discussed as well. Many evidences collected in the guidelines are drawn by randomized clinical trials, some others by national and international surveys. The number of the surveys has rapidly increased in recent years, in both the international (ENACT, GRACE, Euro Heart Survey ACS, NRMI) and the Italian setting; some of these have been organized by the Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO), either as national surveys (BLITZ-1 and BLITZ-2) or as regional or local registries (AI-CARE2, VENERE, GestIMA). In these reports a gap between the evidence-based recommendations of guidelines for acute coronary syndromes and actual clinical practice was documented. The lack of compliance with guidelines appears to be prevalent across a variety of medical conditions. The reluctance of physicians to apply the guidelines regarding the performance of an early invasive strategy, or the administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines is sometimes due to concerns that guidelines may not be valid in certain subsets of high-risk patients encountered in daily clinical practice or to inadequacy in the way care for acute coronary syndromes is delivered.

Observational studies attempt to understand how clinical practice may be modified through continuous feedback. ANMCO, like other associations of cardiologists, is focusing its efforts on the improvement of the quality of care for acute coronary syndromes through educational interventions that target cardiologists involved in the care of patients, and on the improvement of the appropriate use of invasive cardiac procedures and other guideline recommendations mainly in high-risk patients.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-4): 51S-61S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Oltrona

Divisione di Cardiologia
Ospedale San Martino
Largo Rosanna Benzi, 10
16132 Genova
E-mail:
loltrona@tiscali.it

Le linee guida delle sindromi coronariche acute nel contesto clinico del mondo reale

La comunità scientifica internazionale sta compiendo uno sforzo progressivamente più intenso per incorporare le nuove scoperte scientifiche inerenti alla diagnosi e alla terapia delle sindromi coronariche acute in raccomandazioni che guidino la pratica clinica dei cardiologi. Negli ultimi anni le Società Scientifiche dalle due parti dell'Atlantico hanno promulgato le loro linee guida con cadenze sempre più ravvicinate per via del rapido susseguirsi di nuove evidenze che si affacciano alla ribalta¹⁻⁴. Nell'ultima decade, infatti, parallelamente al progressivo delinearsi della differenziazione classificativa tra sindromi coronariche acute con e senza soprasslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma (ECG),

si sono accumulate una serie di nuove soluzioni per la gestione e la terapia di entrambe le espressioni cliniche della malattia coronarica acuta: nei pazienti con episodi acuti senza soprasslivellamento del tratto ST all'ECG, nuove terapie farmacologiche quali gli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa, le eparine a basso peso molecolare e il clopidogrel hanno dimostrato un beneficio sostanziale nella riduzione degli eventi coronarici⁵⁻⁷. Sono stati inoltre compiuti notevoli progressi nelle strategie terapeutiche basate sulla rivascolarizzazione meccanica: trial randomizzati hanno dimostrato, nei pazienti ad alto rischio, la superiorità della rivascolarizzazione precoce con angioplastica e stenting rispetto all'uso delle stesse procedure riservato ai soli pazienti con ischemia persistente nonostante la terapia massimale⁸⁻¹⁰. In questi pazienti la definizione del profilo

di rischio è andata affinandosi grazie anche all'utilizzo di solidi marcatori quali le troponine, che esprimono un danno miocardico precoce, altri marcatori biochimici di infiammazione e di danno funzionale cardiaco¹¹⁻¹⁵, la depressione del tratto ST all'ECG¹⁶, l'ischemia ricorrente¹⁷, il diabete mellito¹⁸. In particolare, il ruolo di quest'ultimo nel determinare la gravità della sindrome coronarica è andato progressivamente definendosi negli ultimi tempi¹⁹. La composizione di score di rischio di facile utilizzo²⁰ ha infine cercato di superare la difficoltà di valorizzare il significato predittivo dei singoli parametri con un loro utilizzo integrato^{21,22}. Nei pazienti che si presentano con sopraslivelamento del tratto ST all'ECG si è andato espandendo negli ultimi anni l'uso dell'angioplastica primaria, associata a stenting e a inibitori delle GPIIb/IIIa, quale principale strumento di ricanalizzazione della coronaria occlusa dal trombo^{23,24}; si sono inoltre resi disponibili nuovi trombolitici che possono essere somministrati in singolo bolo rapido²⁵, è stato riproposto il ruolo della trombolisi preospedaliera²⁶, si sono cercate nuove strade per integrare l'opzione riperfusiva farmacologica con quella meccanica²⁷.

Per ottimizzare l'implementazione dei nuovi approcci descritti, in considerazione del ruolo determinante svolto dal fattore tempo, un' enfasi particolare va via via crescendo intorno alla necessità di costruire sistemi locali di emergenza sanitaria volti a ridurre al massimo sia i tempi tra il riconoscimento dei sintomi da parte del paziente e il suo contatto con il soccorso medico²⁸, sia i successivi tempi tra questo contatto e il momento della riperfusione coronarica². A questo scopo, un approccio integrato alla gestione della fase iperacuta delle sindromi coronariche vede protagonisti della cosiddetta "rete" per l'infarto acuto il sistema di soccorso extraospedaliero, quale in Italia è il 118, e gli ospedali territoriali, con i loro diversi livelli di attrezzatura per la cura dell'emergenza cardiologica²⁹. Allo stesso modo si sottolinea da più parti la necessità di utilizzare la rete anche al fine di implementare la corretta applicazione della strategia invasiva precoce dei pazienti senza sopraslivelamento del tratto ST²⁹.

Tuttavia, a fronte dell'importanza di aggiornare velocemente i processi diagnostici e terapeutici nelle varie discipline mediche al fine di garantire il massimo successo nella cura dei pazienti, si profila la difficoltà di elargire a un numero sempre più cospicuo di persone cure viepiù complesse e costose. L'espansione della spesa sanitaria, infatti, è da un lato determinata dalla crescita della vita media in molte aree del pianeta e dal parallelo aumento del numero di pazienti che, sopravvivendo a episodi di malattia fatali solo pochi anni fa, vanno incontro a una cronicizzazione delle patologie, spesso accompagnata da molteplici recidive acute con il conseguente prolungamento degli anni di erogazione delle cure. Da un altro lato, l'incremento dei costi deriva dall'affermazione e dalla diffusione di nuove procedure economicamente impegnative quali ad esempio

quelle interventistiche: l'angioplastica coronarica viene sempre più utilizzata, oltre che in condizioni di stabilità, anche nelle fasi acute della malattia coronarica (si consideri solamente la recente esplosione in molti paesi dell'angioplastica primaria). Il recente grande sviluppo delle analisi di costo-efficacia sta a indicare come il mondo scientifico si interroghi su quale sia la collocazione di una nuova opzione diagnostica o terapeutica in un contesto economico. Queste analisi hanno considerato negli ultimi anni, per quanto riguarda le sindromi coronariche acute, oltre alle procedure interventistiche, la trombolisi, la terapia antitrombotica e antiplastrinica, il bypass aortocoronarico, la coronarografia, l'appropriatezza dei ricoveri in Reparti ad alto costo quali le unità coronariche e le rianimazioni. L'importanza emergente del costo sociale delle cure è testimoniato dall'inclusione di valutazioni economiche negli endpoint di alcuni recenti trial.

La prospettiva di una possibile continua crescita della spesa per la cura delle sindromi coronariche acute può diventare un problema di politica sanitaria di notevole portata allorché anche paesi che possono vantare un sistema sanitario di medio o alto livello entrano ciclicamente in periodi di crisi economica. La budgettizzazione dei bilanci aziendali e delle strutture dipartimentali è espressione dell'ottica economicistica che permea sempre più il lavoro quotidiano del cardiologo.

Qual è il ruolo delle linee guida nella pratica clinica?

Per quanto gli avanzamenti delle conoscenze sulle sindromi coronariche acute vengano incorporati nelle linee guida abbastanza rapidamente, vi è un lasso di tempo che trascorre tra il consolidamento delle novità emerse, la revisione delle linee guida, la disseminazione delle raccomandazioni ai cardiologi e l'integrazione di queste nella vita clinica del mondo reale³⁰.

Al di là del fattore tempo, si avverte come problematica emergente anche la mancanza di adesione alle linee guida, fenomeno che è presente in diverse discipline mediche³¹. Le Società Scientifiche hanno svolto una precisa azione per dare credibilità e ampia diffusione alle loro raccomandazioni (Tabella 1)³²; una Task Force della Società Europea di Cardiologia ha stilato un documento nel quale sono indicate le varie fasi dello sviluppo delle linee guida: in esso viene illustrato il processo decisionale che porta alla loro creazione e redazione, enumerando gli aspetti amministrativi, economici, organizzativi, le modalità di scelta degli esperti, di raccolta e classificazione delle evidenze, fino ai metodi per arrivare a un consenso tra gli esperti stessi³⁰. Rimane spesso diffusa, tuttavia, la percezione che sia ignorata l'esistenza stessa delle linee guida. A questo motivo può essere in parte ricondotto lo scarso utilizzo di queste nella pratica clinica quotidiana. La loro disseminazione nel mondo reale è perciò divenuta

Tabella 1. Criteri per giudicare il valore scientifico dei registri clinici.

1. Dovrebbero essere utilizzate definizioni standard delle malattie: esse devono essere chiaramente definite nella sezione Metodi.
2. Le tecniche di campionamento dovrebbero anch'esse essere standardizzate e dovrebbero essere seguite con grande attenzione.
3. Si incoraggia la selezione randomizzata degli ospedali partecipanti. È da preferirsi la raccolta dati proveniente da comunità ampie.
4. Dovrebbero essere chiari ad ogni investigatore i criteri di richiesta delle informazioni prescelte. Sebbene età e sesso siano ovviamente autoesplicativi, vi sono dati che presentano difformità di interpretazione quali quelli relativi a endpoint "soft" (ad esempio presenza di angina refrattaria).
5. Dovrebbero essere riportati tutti i dati raccolti. La selezione o l'esclusione di alcuni Centri o di alcuni dati aumenta il rischio di bias.
6. Tutte le cartelle o tutti i fogli elettronici di raccolta dati dovrebbero essere centralizzati. I dati dovrebbero essere raccolti e analizzati centralmente.
7. Uno statistico professionista dovrebbe monitorare la raccolta dati e analizzarli.
8. Tutte le cartelle o tutti i fogli elettronici di raccolta dati dovrebbero essere esaminati attentamente a livello centrale per valutarne la completezza e l'accuratezza. I singoli investigatori dovrebbero rispondere prontamente a richieste di dati incompleti o poco chiari.
9. I protocolli dei registri dovrebbero essere rivisti in ogni Centro partecipante da un comitato di revisione dell'Istituto partecipante. Un consenso informato deve essere richiesto ai pazienti arruolati.
10. I nomi degli investigatori che hanno partecipato dovrebbero apparire sulla pubblicazione scientifica dei dati del registro.
11. I nomi degli eventuali sponsor debbono essere chiaramente indicati nelle pubblicazioni in modo che possano essere evidenziati eventuali conflitti di interesse.
12. Dovrebbero essere identificati un investigatore principale o un piccolo "steering committee" che curino l'andamento dello studio sotto il profilo amministrativo, aggiudichino i casi valutati in modo difforme e sollecitino il puntuale invio dei documenti e delle analisi dei dati.

Da Alpert³², modificata.

to un obiettivo fondamentale delle Società Scientifiche³³.

Fino ad alcuni anni fa rimaneva ignoto se questo genere di considerazioni si fondasse su dati scientifici. Se, infatti, da almeno due decenni si è sviluppata la realtà dei trial clinici – l'unico strumento per poter effettuare, ad esempio, un confronto scientificamente corretto tra diverse opzioni terapeutiche – si è anche andata parallelamente formando la convinzione che le popolazioni che partecipano ai trial non siano rappresentative del mondo reale^{34,35}.

Gestione e strategia terapeutica delle sindromi coronariche acute: dati dal mondo reale

Per tali motivi l'ultimo decennio ha visto il proliferare di studi osservazionali rivolti alla definizione della realtà clinica delle sindromi coronariche acute. Queste indagini, in forma di registri o *surveys*, costituiscono un utile strumento per conoscere le differenze tra diverse realtà e le variazioni nel tempo della gestione delle sindromi coronariche, l'aderenza alle linee guida, la ricaduta delle strategie terapeutiche sull'outcome dei pazienti a breve e a lungo termine. Alcune di queste osservazioni hanno un carattere nazionale³⁶⁻⁴⁰, altre hanno un respiro europeo⁴¹⁻⁴⁴, altre analizzano la realtà nordamericana⁴⁵. A partire dall'anno 2000, un'intensa attività di indagine epidemiologica si è svolta anche in Italia, con osservazioni su scala nazionale^{46,50} e su scala regionale o locale⁴⁷⁻⁴⁹ (Tabella 2).

Lo studio ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) ha indagato la strategia gestionale di 3092 pazienti consecutivamente ricoverati per un episodio acuto di sindrome coronarica in 17 paesi europei in un arco di tempo di 7 giorni del 1999⁴¹. Lo studio ha rilevato i dati sulla distribuzione della diagnosi iniziale e finale in base alle modificazioni del tratto ST (rapporto tra angina instabile e infarto miocardico

Tabella 2. Principali registri e "surveys" internazionali e nazionali sulle sindromi coronariche acute (SCA).

Studio	Anno	N. ospedali coinvolti	Sede	N. pazienti arruolati	Popolazione
NRMI ⁴⁵	1990-2000	2033	USA	1 514 292	IMA
ENACT ⁴¹	1999	–	17 nazioni europee	3092	SCA
GRACE ^{42,43,51}	1999-2000	95	14 nazioni	11 543	SCA
Euro Heart Survey ACS ⁴⁴	2000-2001	103	25 nazioni	10 484	SCA
CRUSADE ^{54,55}	2000-2002	248	USA	17 926	SCA non ST↑
AI-CARE2 ⁴⁷	2000	24	Emilia-Romagna	1074	SCA
BLITZ-1 ⁴⁶	2001	296	Italia	1959	IMA ST↑
ROSAI-2 ⁵⁶	2002	76	Italia	1581	SCA non ST↑
IDEA ⁵⁷	2003	79	Italia	1517	Rivascolarizzati con PCI
GestIMA ^{49,52}	2003	60	Lombardia	612	IMA ST↑
VENERE ^{48,53}	2003	28	Veneto	1160	IMA ST↑
BLITZ-2 ⁵⁰	2003	275	Italia	1888	SCA non ST↑

IMA = infarto miocardico acuto; PCI = angioplastica coronarica; ST↑ = soprasslivellamento del tratto ST.

1.2:1), sulle preferenze riguardo al trattamento ripervasivo nei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST tra quello farmacologico (diffuso particolarmente in Inghilterra e nei Paesi Bassi) e quello meccanico (più diffuso in Germania e in Francia), sulle estreme variabilità tra le nazioni nell'utilizzo della terapia antitrombotica (eparine a basso peso molecolare somministrate nell'11% dei pazienti in Italia e nel 64% in Grecia) e sul ricorso alla coronarografia (nel 19% dei pazienti in Inghilterra e nel 68% in Francia) e all'angioplastica, sulla durata della degenza ospedaliera (8.5 giorni in media per i pazienti con angina instabile, 9.6 giorni per i pazienti con infarto).

Il registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) ha definito le caratteristiche diagnostiche, cliniche e quelle inerenti al trattamento ospedaliero di 11 543 pazienti ricoverati dall'aprile 1999 al dicembre 2000 per sindrome coronarica acuta in 95 ospedali di 14 nazioni in Europa, Nord e Sud America, Australia e Nuova Zelanda^{42,43}. I pazienti sono stati seguiti con un follow-up a 6 mesi. Il 53% di essi aveva più di 65 anni, il 30% si presentava con soprasslivellamento del tratto ST (62% di questi sottoposti a terapia ripervasiva). Sono state rilevate sostanziali differenze regionali nel ricorso alla coronarografia e all'angioplastica (più frequente negli Stati Uniti rispetto agli altri paesi, nei centri universitari, in quelli in cui era disponibile una sala di emodinamica), nell'uso degli inibitori delle GPIIb/IIIa (complessivamente poco diffuso, ma più frequente negli Stati Uniti e nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione con angioplastica), nella somministrazione delle eparine a basso peso molecolare (poco utilizzate negli Stati Uniti). L'incidenza di morte e (re)infarto nella fase del ricovero ospedaliero era significativamente più elevata nei pazienti con infarto acuto rispetto a quelli con angina instabile; si è osservata inoltre una notevole variabilità degli eventi tra le varie regioni. La durata della degenza era sostanzialmente sovrapponibile a quella rilevata nello studio ENACT⁴¹.

L'Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes ha valutato prospettivamente, dal settembre 2000 al maggio 2001, in 25 nazioni europee e del bacino mediterraneo, le caratteristiche cliniche, i trattamenti e gli esiti dell'ospedalizzazione di 10 484 pazienti con diagnosi alla dimissione di sindrome coronarica acuta⁴⁴. Il rapporto tra pazienti ricoverati con diagnosi di angina instabile e quelli con diagnosi di infarto acuto era di 0.8, nonostante il fatto che il 20% delle divisioni ospedaliere partecipanti allo studio, essendo di Medicina Interna, avesse più probabilità di ricoverare angine instabili che infarti. I pazienti con soprasslivellamento del tratto ST all'ECG erano più di sovente maschi e fumatori; quelli con una diagnosi elettrocardiografica iniziale incerta erano più anziani, con una più elevata probabilità di avere patologie cardiovascolari, comorbilità e di essere sottoposti a procedure di rivascolarizzazione. L'angiografia coronarica è stata eseguita in circa la metà dei pazienti durante il ricovero

ospedaliero, l'angioplastica in circa il 30% di essi (40% nei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST e 25% in quelli senza soprasslivellamento del tratto ST). La terapia ripervasiva è stata somministrata al 56% dei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST (21% angioplastica primaria, il 45% di queste procedure associate a inibitori delle GPIIb/IIIa). Complessivamente gli inibitori delle GPIIb/IIIa sono stati utilizzati in poco più del 10% dei pazienti, l'eparina non frazionata più frequentemente nei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST, le eparine a basso peso molecolare in quelli senza soprasslivellamento del tratto ST. Circa il 50% dei pazienti ricevevano una statina alla dimissione. La mortalità intraospedaliera è stata del 7.0% per i pazienti con soprasslivellamento del tratto ST e del 2.4% per quelli senza soprasslivellamento del tratto ST (8.4 e 3.5% a 1 mese, rispettivamente). La mediana della durata del ricovero era di 8 giorni per i pazienti con soprasslivellamento del tratto ST e di 7 giorni per quelli senza soprasslivellamento del tratto ST. Complessivamente, i dati che emergono da questi registri sono abbastanza simili, confermando la validità di tali osservazioni: la loro importanza risalta, perché consentono di verificare la qualità della cura di questa malattia e di definire le aree di miglioramento degli standard attuali.

La più importante e sistematica osservazione della vita reale statunitense è costituita dal NRMI (National Registry of Myocardial Infarction), uno studio retrospettivo di fase 4, iniziato nel 1990, che ha arruolato, alla fine della sua terza fase, nel 2000, più di 1.5 milioni di pazienti ricoverati per infarto acuto⁴⁵. La caratteristica di questo studio è quella di poter definire dei trend temporali: tra le sue principali osservazioni vi è quella relativa all'aumento della proporzione degli infarti non Q rispetto agli infarti Q (passati dal 45% del totale nel 1994 al 63% nel 1999). Nello stesso arco di tempo si è osservato come nei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST e dolore insorto nelle 12 h precedenti il ricovero l'utilizzo di trombolisi è diminuito e contemporaneamente quello di angioplastica è cresciuto, in un contesto generale in cui, tra i pazienti eleggibili, la ripervusione è stata estesa in modo significativo (dal 68.8 al 70.0% dei pazienti). È stata anche osservata una significativa riduzione della mediana del tempo intercorso tra l'arrivo in ospedale e l'inizio della trombolisi (da 61.8 a 37.8 min). Altri dati rilevanti riguardano l'incremento dell'uso, dal 1990 al 1999, di betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e statine e la netta riduzione della mediana dei tempi di ricovero ospedaliero (da 8.3 a 4.3 giorni) e della mortalità intraospedaliera (da 11.2 a 9.4%).

La più estesa indagine conoscitiva finora effettuata in Italia sulla gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico è lo studio BLITZ, promosso dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), che ha raccolto per 15 giorni, nell'ottobre 2001, in 296 unità coronariche italiane, i dati di 1959

pazienti (65% con soprasslivellamento del tratto ST all'ECG)⁴⁶. Il 76% di questi giungevano in ospedale in tempo utile per la rivascolarizzazione (entro 6 h dall'inizio dei sintomi). Il 50% dei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST era trattato con trombolisi (iniziata con un tempo mediano di 45 min dopo l'arrivo in ospedale), il 15% con angioplastica primaria (iniziata con un tempo mediano di 85 min dopo l'arrivo in ospedale). Complessivamente il 46% dei pazienti effettuava la coronarografia durante la degenza e il 25% effettuava l'angioplastica. Il 22% dei pazienti veniva trasferito a un Centro di terzo livello, dotato di laboratorio di emodinamica. La durata mediana della degenza era di 10 giorni per i pazienti con soprasslivellamento del tratto ST e di 9 giorni per quelli senza soprasslivellamento del tratto ST (per entrambi i gruppi 5 giorni venivano trascorsi in unità coronarica). La mortalità a 30 giorni era del 9.4%. Il BLITZ dipinge il quadro di una popolazione italiana con infarto piuttosto anziana (età media 67 ± 12 anni), trattata abbastanza precocemente per lo più con trombolisi e trasferita in una discreta percentuale a un secondo ospedale dopo l'arrivo al più vicino Pronto Soccorso.

In senso cronologico il primo studio che ha descritto in dettaglio la situazione di una regione italiana è l'AI-CARE2⁴⁷, che in 2 mesi del 2000 ha arruolato prospetticamente in circa il 90% degli ospedali dell'Emilia-Romagna 1074 pazienti consecutivi dimessi con diagnosi di sindrome coronarica acuta. Il 54% di essi si era presentato con soprasslivellamento del tratto ST, il 41% senza soprasslivellamento del tratto ST, il 5% con quadro elettrocardiografico non determinato. La proporzione dei pazienti che assumevano la convenzionale terapia farmacologica era in linea con quella descritta in altri studi. Il 61% dei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST riceveva un trattamento ripercusivo (3% con angioplastica primaria). La coronarografia era eseguita nel 31% dei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST e nel 43% dei pazienti senza soprasslivellamento del tratto ST; le percentuali di pazienti che effettuavano angioplastica era in entrambe le sottopopolazioni del 15%. La mortalità intraospedaliera era rispettivamente del 10 e 3%. Lo studio sottolinea il corretto utilizzo della terapia farmacologica consigliata e il sottoutilizzo delle metodiche diagnostiche e interventistiche invasive.

Alcune osservazioni italiane sono state rivolte specificamente alla valutazione della gestione della fase iperacuta dei pazienti con soprasslivellamento del tratto ST. Al registro VENERE (Veneto Acute Myocardial Infarction Registry), disegnato principalmente per definire l'utilizzo dell'angioplastica primaria nella Regione Veneto, hanno partecipato 28 ospedali (8 con programma di angioplastica primaria 24/24 h, 3 con programma di angioplastica primaria 8/24 h, 17 senza programma di angioplastica primaria) che hanno arruolato in 5 mesi del 2003 1160 pazienti consecutivi con infarto con soprasslivellamento del tratto ST. Quasi il 50% di questi

pazienti effettuava angioplastica primaria. Il 26% dei pazienti è stato trasferito tra ospedali a tale scopo. L'incidenza dell'infarto è stata stimata nell'ordine di 632 per milione di abitanti all'anno. La mortalità ospedaliera è stata del 9.8%⁴⁸. Un altro esempio di *survey*, locale ma significativo perché svolto in Lombardia, regione altamente popolata e con un elevato standard delle strutture ospedaliere, è costituito dall'indagine prospettica denominata "La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA)", condotta dalle sezioni Lombarde dell'ANMCO e della Società Italiana di Cardiologia⁴⁹. Nel periodo 15 ottobre-14 novembre 2003 sono stati arruolati 612 pazienti consecutivi ricoverati nelle Divisioni di Cardiologia dotate di unità di terapia intensiva coronarica (UTIC) di 60 ospedali della Lombardia. Di questi pazienti (età mediana 67 anni, 68% maschi, 43% con infarto anteriore), il 43% è stato trasportato in ospedale dal Servizio 118, nel 20% è stato registrato un ECG prima dell'arrivo in ospedale (solo il 47% immediatamente refertato), l'1.5% è stato trattato con trombolisi e l'1.0% con inibitore delle GPIIb/IIIa prima del ricovero. Il 68% dei pazienti ha ricevuto un trattamento ripercusivo dopo essere giunto in ospedale: 43% angioplastica primaria (6% facilitata), 25% trombolisi (il 18% di questi è stato sottoposto ad angioplastica di salvataggio). Il 10% dei pazienti è giunto in UTIC proveniente da 39 ospedali periferici senza UTIC, il 21% ha effettuato un trasferimento interospedaliero secondario (tra ospedali con UTIC) (47% dei casi per angioplastica primaria). Emerge da questi dati che in Lombardia nel 2003 una quota elevata di pazienti con infarto acuto è stata trattata con angioplastica primaria, ma deve ancora essere incrementato il ricorso al Servizio 118 e l'utilizzo della teletrasmissione dell'ECG, devono essere implementati la terapia preospedaliera, il triage primario per identificare i pazienti da avviare ad angioplastica primaria e l'organizzazione del loro eventuale trasporto secondario.

La più recente indagine sul territorio nazionale effettuata in pazienti con ischemia coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST è il BLITZ-2, che per 3 settimane nel 2003 ha reclutato 1888 pazienti in 275 ospedali italiani⁵⁰. La popolazione era a elevato rischio (20% dei pazienti con scompenso cardiaco, 50% con sottoslivellamento del tratto ST, 50% con elevazione dei marcatori biochimici di necrosi miocardica). Durante il ricovero, il 76% dei pazienti ricoverati in Centri dotati di laboratorio di emodinamica ha ricevuto coronarografia e il 39% angioplastica, in confronto al 39 e 17%, rispettivamente, dei pazienti ricoverati in Centri senza laboratorio di emodinamica. La mortalità a 30 giorni è stata del 2.4% (senza differenze significative tra i due livelli di ospedali); tuttavia l'incidenza di recidive di eventi ischemici a 30 giorni è stata significativamente superiore nei pazienti ricoverati negli ospedali senza emodinamica.

Mancata applicazione delle linee guida: le evidenze

Nei manoscritti che riportano i risultati degli studi sopra citati viene quasi sempre sottolineata la discordanza tra i dati relativi alla gestione e alla terapia delle sindromi coronariche acute nella pratica clinica e le indicazioni delle linee guida: infatti, in questi studi si osserva come dato principale che gran parte delle angiografie coronariche e una rilevante proporzione delle angioplastiche venivano effettuate sulla base di una scelta di routine tradizionale dei singoli Centri piuttosto che sulla base della stratificazione di rischio dei pazienti; inoltre le statine vengono prescritte in circa il 50% dei pazienti nella fase acuta del ricovero, in assenza, al momento in cui gli studi venivano effettuati, di precise indicazioni da parte delle linee guida in tal senso; la somministrazione di aspirina era meno frequente di quanto raccomandato; l'uso complessivo di anti-GPIIb/IIIa scarso (in circa il 10% tra tutti i pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST e in meno del 30% di quelli sottoposti ad angioplastica). In particolare, risulta di grande interesse l'analisi del sottogruppo di 1763 pazienti con sopraslivellamento del tratto ST arruolati nello studio GRACE entro 12 h dall'inizio dei sintomi: i pazienti che non venivano sottoposti a terapia ripercussiva, pari al 30% del totale, erano quelli a rischio più elevato, vale a dire i più anziani, quelli con storia di diabete, scompenso cardiaco, pregresso infarto, pregresso bypass coronarico; la quota di pazienti ripercusi subiva, inoltre, notevoli variazioni regionali⁵¹.

Anche alcuni degli studi italiani precedentemente illustrati hanno prodotto risultati in questo senso: risulta evidente da sottoanalisi del GestIMA⁵² e del VENERE⁵³ come le strategie terapeutiche nella fase iperacuta dell'infarto con sopraslivellamento del tratto ST, quali la scelta della modalità ripercussiva (trombolisi o angioplastica primaria), siano condizionate più da fattori contingenti – in primo luogo la disponibilità di risorse sanitarie locali – che dai dettami delle linee guida. Nel GestIMA, la scelta ripercussiva di effettuare angioplastica primaria piuttosto che trombolisi non era dettata né dal fattore tempo (distanza intercorsa dall'inizio dei sintomi), né dal profilo di rischio dei pazienti (presenza all'arrivo in ospedale di shock, edema polmonare, aritmie ventricolari minacciose). L'età del paziente condizionava in modo paradossale il ricorso ad angioplastica, che veniva effettuata molto più frequentemente nei più giovani rispetto ai più anziani⁵². Alcune di queste osservazioni provengono anche dal VENERE, che ha dimostrato come la differenza tra pazienti ad alto rischio e pazienti a basso rischio nella scelta di ricorrere ad angioplastica primaria non fosse statisticamente significativa né negli ospedali con reperibilità 24/24 h della sala di emodinamica né in quelli senza (79 vs 70% e 30 vs 23% dei pazienti, rispettivamente)⁵³. Da entrambi questi registri emerge chiaramente come, nonostante la presenza di reti interspedaliere locali, venga

sottoutilizzato il trasferimento dei pazienti per effettuare l'angioplastica primaria, sebbene in molti casi vi fossero le indicazioni a farlo secondo le linee guida.

In aggiunta a queste evidenze, è talmente cresciuto negli ultimi anni l'interesse a conoscere quanto le linee guida siano effettivamente applicate che alcuni studi *ad hoc* sono stati condotti con questo endpoint specifico. Un registro osservazionale statunitense di grandi dimensioni che ha indagato espressamente l'approccio gestionale e terapeutico dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST è il CRUSADE (Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) che viene definito addirittura un'"iniziativa" volta a migliorare la pratica clinica attraverso un continuo *feedback* con le istituzioni partecipanti sulla problematica dell'adesione alle linee guida⁵⁴. Tra i 17 926 pazienti definiti ad alto rischio secondo le linee guida American College of Cardiology/American Heart Association ricoverati in 248 ospedali che avevano la possibilità di effettuare le procedure di rivascolarizzazione, solo il 45% di essi veniva trattato con una strategia aggressiva secondo le linee guida; questa scelta veniva riservata a pazienti più giovani, con minori comorbidità; inoltre in questi stessi pazienti, la cui mortalità intraospedaliera era significativamente ridotta rispetto a quella di coloro che erano trattati conservativamente, l'utilizzo dei farmaci veniva effettuato in modo più appropriato⁵⁵.

La realtà italiana è stata studiata dal ROSAI-2 (Registro Osservazionale Angina Instabile) che ha valutato in 76 ospedali di sette Regioni le modalità di trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST alla luce dell'utilizzo delle raccomandazioni delle linee guida specie per quanto riguarda la rivascolarizzazione coronarica e l'utilizzo dei farmaci, in particolare quelli antitrombotici⁵⁶. Una strategia aggressiva veniva utilizzata nel 50% dei 1581 pazienti arruolati nel registro durante un periodo di 8 settimane e seguiti con un follow-up di 30 giorni: venivano sottoposti a coronarografia precoce i pazienti più giovani, senza evidenza di sottoslivellamento del tratto ST all'ECG né di elevazione di marcatori biochimici di danno miocardico, e coloro che venivano ricoverati in ospedali dotati di laboratorio di emodinamica. L'approccio conservativo era associato alla maggior incidenza di eventi a 1 mese. È sorprendente quanto pesi la disponibilità della procedura di rivascolarizzazione *in loco* nel determinare una scelta aggressiva nei pazienti senza sopraslivellamento del tratto ST, che vengono avviati a una scelta terapeutica più drastica pur non avendo un profilo di rischio più elevato. Collateralmente è significativo sottolineare che questa raccolta di dati, effettuata nel 2000-2002, evidenzia che in Italia la quota di pazienti sottoposti a coronarografia, angioplastica e terapia con inibitori delle GPIIb/IIIa e tienopiridine sia sensibilmente più elevata rispetto a quella dei registri europei condotti negli anni precedenti.

Un altro registro, lo studio IDEA (Italian Drug Evaluation in Angioplasty), ha indagato quanto nei Centri italiani con laboratorio di emodinamica la terapia periprocedurale raccomandata dalle linee guida venga realmente applicata ai pazienti trattati, per angina stabile o per sindrome coronarica acuta, con angioplastica⁵⁷; 79 Centri hanno arruolato per 15 giorni nel settembre 2003 un totale di 1517 pazienti. Le raccomandazioni delle linee guida venivano seguite per quanto riguarda la somministrazione di aspirina e di tienopiridine alla dimissione dopo l'impianto di uno stent coronarico, mentre venivano disattese per quanto riguarda il pretrattamento con tienopiridine (utilizzato solamente nel 49% dei pazienti) e l'infusione di inibitori delle GPIIb/IIIa (utilizzata solamente nel 40% dei pazienti rivascolarizzati per sindrome coronarica acuta). Questi ultimi farmaci non sono stati prevalentemente somministrati, come raccomandato dalle linee guida, ai pazienti più a rischio quali i diabetici e quelli con elevazione della troponina. Lo studio evidenzia una notevole riluttanza da parte dei cardiologi italiani ad aderire alle linee guida nell'utilizzare la miglior terapia antitrombotica nella fase periprocedurale di un'angioplastica coronarica.

Limiti dei registri osservazionali

Quando si valuta il significato di questo genere di studi, è bene averne presenti alcuni importanti limiti: 1) non sono studi epidemiologici basati su popolazioni; sono pertanto condizionati dalla selezione dei paesi e dei Centri partecipanti fatta al momento della pianificazione dello studio; 2) partecipano più facilmente a questi studi i Centri più motivati, spesso di livello culturale e con dotazione strumentale più ampia, che possono avere, ad esempio, più facilmente accesso a procedure di rivascolarizzazione; 3) gli audit locali nella maggioranza dei casi vengono effettuati solamente in una minoranza dei Centri partecipanti, con la conseguente mancanza di verifica della qualità dei dati; 4) vi è il più delle volte l'impossibilità di controllare l'arruolamento consecutivo dei pazienti, richiesto per protocollo da alcuni studi; 5) la diagnosi dei pazienti arruolati viene fatta dal medico curante senza alcun controllo centralizzato; 6) il follow-up è spesso limitato nella sua ampiezza (spesso solamente intraospedaliero) e a volte nella sua qualità (percentuale di drop-out ai limiti dell'accettabilità).

Principali cause di mancata applicazione delle linee guida

I grandi progressi fatti negli ultimi decenni nell'approccio e nella terapia delle sindromi coronariche acute, unitamente alle notevoli prospettive future di un ulteriore loro miglioramento, possono essere vanificati dalla mancata fruizione da parte del paziente di quello

che viene standardizzato dalle Società Scientifiche come il trattamento più appropriato⁵⁸. Vi sono una serie di cause che determinano lo scollamento tra gli avanzamenti delle conoscenze, la loro disponibilità e la loro diffusione.

Se intendiamo le linee guida come delle raccomandazioni sul corretto uso delle risorse, esse possono essere disattese in quanto:

- 1) sono ancora poco o solo parzialmente conosciute, nonostante l'intenso e crescente lavoro di diffusione da parte delle Società Scientifiche;
- 2) la loro applicazione viene talvolta distorta da:
 - a) entusiasmo acritico verso dati provenienti da trial appena terminati; questo fenomeno è purtroppo in espansione, per via della notevole attesa sui risultati degli studi creati dagli sponsor e dai media; essa si tramuta, talvolta, in una pressione esercitata sul mondo medico perché applichi nella realtà clinica i risultati di questi studi, talvolta anche quando questi non sono definitivi e ancora prima che una nuova indicazione sia stata incorporata nelle linee guida;
 - b) analoghi personali entusiasmi e convinzioni della bontà del risultato di uno studio e non di un altro, con conseguente parziale applicazione delle linee guida;
- 3) vi è diffidenza verso i metodi con cui vengono redatte (lo scatenarsi, infatti, di polemiche riguardo ai conflitti di interesse dei principali estensori delle linee guida^{59,60}, alle battaglie economiche sottostanti tra le Aziende produttrici di nuovi farmaci o device⁶¹, all'inserimento nelle linee guida di terapie relativamente poco basate sull'evidenza scientifica^{62,63}, all'attenzione poco equilibrata verso singoli provvedimenti poco inseriti nel contesto clinico generale, ha talvolta rischiato di minare la credibilità delle linee guida in termini di imparzialità e di equilibrio);
- 4) persistono, nonostante l'evidenza contraria, tradizioni locali legate talvolta a singoli personaggi carismatici, non aggiornate secondo le linee guida;
- 5) vi è un eccessivo condizionamento dovuto alle disponibilità locali di risorse: spesso, per fare l'esempio più vistoso, le procedure interventistiche vengono utilizzate indiscriminatamente laddove sono disponibili, mentre, laddove non sono presenti, sono di difficile accesso anche ai pazienti che avrebbero un'indicazione più appropriata. In questo caso risulta macroscopica la carenza di una rete interospedaliera per garantire a tutti i pazienti un accesso paritario alle stesse possibilità, condividendo tra diverse strutture le risorse più avanzate e più costose.

Possibili ricadute pratiche secondarie alla pubblicazione dei risultati dei registri

Secondo i dati dei registri, in varie nazioni (Italia compresa), in caso di sindrome coronarica acuta – con, ma soprattutto senza sopraslivellamento del tratto ST – molti aspetti della strategia terapeutica (*in primis* l'in-

dicazione alla coronarografia e all'angioplastica, ma anche all'utilizzo di tienopiridine e degli inibitori delle GPIIb/IIIa) non vengono scelti in base al profilo di rischio del paziente. Questo genere di evidenze comporta un utilizzo improprio delle risorse, con conseguenze tanto più gravi quanto più, come accade periodicamente, queste vanno limitandosi. Si tratta più che altro di ricollocare appropriatamente risorse sanitarie che rimangono sempre comunque cospicue in molte aree del mondo occidentale.

L'utilità degli studi osservazionali è connessa non solo alla conoscenza di quanto le linee guida vengano applicate nella pratica clinica della Cardiologia, ma anche alla trasmissione dal campo di un *feedback* agli estensori delle linee guida stesse per l'eventuale riconsiderazione o modifica di alcune indicazioni. Bisogna quindi fare tesoro dei dati provenienti dai registri perché possono indurre a riconsiderare l'applicabilità di quanto emerge dai trial clinici e a stimolare il ruolo di semina culturale delle Società Scientifiche. Il riesame della situazione reale degli standard di qualità va fatto periodicamente dalle Società Scientifiche, integrando i dati dei registri e delle *surveys* con quelli provenienti dai trial randomizzati⁶⁴.

Poiché il dato che emerge forse più chiaramente da tutte le indagini svolte è l'inclinazione ad avviare i pazienti a diagnostica e terapia invasive non tanto secondo una corretta stratificazione prognostica, ma in base alla disponibilità locale delle risorse, si possono elaborare strategie che favoriscano il superamento di questa concezione. Negli Stati Uniti, ad esempio, la cosiddetta "regionalizzazione" del sistema di soccorso e cura delle sindromi coronariche acute (che consiste nell'istituire Centri di riferimento per l'attacco cardiaco, così come esistono Centri per il trauma) potrebbe essere un modello per la realizzazione del cosiddetto sistema *Hub and Spoke*, con la partecipazione di ospedali periferici organizzati intorno a un Centro di riferimento; è noto tuttavia che, nonostante gli sforzi della comunità cardiologica e delle Società Scientifiche, importanti motivazioni di tipo personale e politico sono spesso di ostacolo all'implementazione di tale modello⁶⁵.

Ruolo delle Società Scientifiche nell'implementazione delle linee guida

Nei pazienti con sindromi coronariche acute l'obiettivo della comunità cardiologica è quello di consentire a ognuno di essi la pari possibilità di accesso alle risorse diagnostiche e terapeutiche. Nel nostro Paese ove, pur con alcune marcate disparità, l'offerta di risorse ha – in una visione globale – standard medi soddisfacenti, è necessario ottimizzare il loro utilizzo in funzione del profilo di rischio dei pazienti.

L'ANMCO, così come le Società Cardiologiche di altre nazioni, ha tra i propri compiti istituzionali quello di disseminare la conoscenza delle linee guida e di ve-

rificare la loro applicazione attraverso meccanismi di condivisione con i Soci. Un altro compito, inteso anche come strumento fondamentale di avanzamento dell'applicazione delle linee guida, è quello di far sì che nelle singole Regioni e, al loro interno, nelle singole aree geografiche, vengano implementate le reti interospedaliere per le sindromi coronariche acute.

Per attuare questi obiettivi l'ANMCO sta realizzando almeno tre iniziative:

- la Campagna Nazionale delle Reti Interospedaliere per le Sindromi Coronariche Acute. Essa porterà in tutte le Regioni italiane, tra il 2005 e il 2006, una serie di riunioni organizzate, ove possibile, con la collaborazione dell'autorità regolatoria regionale. L'obiettivo è quello di conoscere la situazione del sistema locale delle reti e di conseguenza sensibilizzare le autorità stesse e tutte le componenti del sistema dell'urgenza cardiologica (cardiologi, medici di Medicina Interna, medici del 118) a implementarle e a realizzarle ove sono mancanti;
- la Campagna Nazionale "Gestione delle sindromi coronariche nella fase acuta e nella fase extraospedaliere (come colmare il divario tra linee guida e realtà clinica nelle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST)" che toccherà anch'essa tutte le Regioni italiane tra il 2005 e il 2006. Lo scopo della Campagna è sia di divulgare i contenuti delle linee guida della Società Europea per quanto riguarda gli aspetti della gestione delle terapie di rivascularizzazione e dei farmaci nella fase acuta e in quella successiva al ricovero ospedaliero, sia di verificare la loro applicazione a livello delle singole realtà regionali e nei singoli Centri di Cardiologia;
- il Registro IN-ACS, promosso da ANMCO, Heart Care Foundation e Istituto Superiore di Sanità, che vuole essere uno strumento di raccolta dati unico a livello nazionale sulle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST. Si tratta, infatti, di uno studio osservazionale con raccolta di dati clinici di base e con un follow-up di 1 anno, che utilizza un sistema *web-based*. Saranno inclusi tutti i pazienti consecutivamente ammessi nei centri partecipanti allo studio entro 48 h dall'ultimo episodio sintomatico con un quadro clinico tipico. Si vuole valutare l'outcome a breve e medio termine dei pazienti trattati secondo la normale pratica clinica e i determinanti indipendenti di utilizzo di risorse. Si prevede di arruolare 8000-10 000 pazienti in 70 cardiologie autonome con letti di degenza e in 35 Centri di medicina generale che siano rappresentativi della realtà italiana per area geografica (Nord, Centro, Sud) e tipo di ospedale.

Riassunto

Negli ultimi anni le Società Scientifiche Cardiologiche hanno promulgato linee guida con cadenze sempre più ravvicinate per via del rapido susseguirsi di nuove evidenze che si affacciano al-

la ribalta della gestione e della terapia delle sindromi coronariche acute. Le linee guida hanno crescente diffusione perché viene viepiù percepita l'importanza sia di aggiornare velocemente i processi diagnostici e terapeutici, onde garantire il massimo successo della cura dei pazienti, sia per definire i principali criteri di appropriatezza dell'uso delle risorse mediche. Vi è ampia discussione nella comunità scientifica sul ruolo attuale delle linee guida, sulle varie fasi della loro elaborazione, sul processo decisionale che porta alla loro creazione e redazione. Esse infatti costituiscono la raccolta organica delle evidenze, derivanti da trial clinici controllati o da studi di registro od osservazionali, degli avanzamenti della Cardiologia. Sono anche emerse recentemente attente considerazioni su alcuni importanti limiti di questo genere di studi. I registri e le *surveys* sulle sindromi coronariche acute sono andati rapidamente aumentando di numero negli ultimi anni sia a livello internazionale (ENACT, GRACE, Euro Heart Survey ACS, NRMI), sia a livello nazionale; questi ultimi sono in gran parte di matrice ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), alcuni condotti su tutto il territorio nazionale (BLITZ-1 e BLITZ-2), altri a livello regionale o locale (AI-CARE2, VENERE, GestIMA). Molte di queste osservazioni hanno considerato la discordanza tra gli aspetti gestionali e terapeutici nella pratica clinica e le indicazioni delle linee guida. Secondo i dati dei registri, in varie nazioni, nelle sindromi coronariche acute, con, ma soprattutto senza soprallivellamento del tratto ST, molti aspetti della strategia terapeutica (*in primis* l'indicazione alla coronarografia e all'angioplastica, ma anche all'utilizzo di tienopiridine e degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa) non vengono scelti in base al profilo di rischio del paziente. Nel nostro Paese ove, pur con alcune marcate disparità, l'offerta di risorse ha standard medi in linea con quelli degli altri paesi occidentali, è necessario ottimizzare l'utilizzo di queste risorse in funzione del profilo di rischio dei pazienti. L'utilità degli studi osservazionali è connessa anche alla trasmissione dal campo di un *feedback* agli estensori delle linee guida stesse per l'eventuale riconsiderazione o modifica di alcune indicazioni.

L'ANMCO, come le Società Cardiologiche di altre nazioni, ha tra i propri compiti istituzionali quello di disseminare la conoscenza delle linee guida e di verificare la loro applicazione attraverso meccanismi di condivisione con i Soci. Per attuare questi obiettivi, l'ANMCO ha in corso di realizzazione una serie di iniziative educazionali e scientifiche.

Parole chiave: Appropriatezza; Linee guida; Registri.

Bibliografia

1. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
3. 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.
4. 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.
5. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 284: 1549-58.
6. Antman EM, Cohen M, Radley, et al, for the TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction) and ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in non-Q-Wave Coronary Events) Investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
9. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
10. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahl E, Swahn E, for the FRISC II Investigators. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
11. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-27.
12. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
13. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412-5.
14. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al, for the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 128-34.
15. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD, for the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 3206-12.

16. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, et al, for the GUSTO-IIb Investigators. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 22-9.
17. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation* 1998; 98: 1860-8.
18. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al, for the GUSTO-IIb Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750-8.
19. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 585-91.
20. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
21. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
22. Oltrona L, Ottani F, Galvani M, on behalf of the Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 148: 405-15.
23. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
24. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1886-9.
25. Armstrong PW, Collen D, Antman, E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. *Circulation* 2003; 107: 2533-7.
26. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al, for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.
27. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005; 293: 979-86.
28. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: The era of reperfusion. Section 1: Acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). *Circulation* 2000; 102 (Suppl): I172-I203.
29. Federazione Italiana di Cardiologia. Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 881-930.
30. Bassand JP. Improving the quality and dissemination of guidelines: the quest for the Holy Grail. *Eur Heart J* 2000; 21: 1289-90.
31. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 2635-45.
32. Alpert JS. Are data from clinical registries of any value? *Eur Heart J* 2000; 21: 1399-401.
33. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458-65.
34. Gurwitz JH, Col NF, Avorn NJ. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 1417-22.
35. Lee PJ, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708-13.
36. Swedish Working Group on Early Heart Attack Care. A survey of treatment routines and educational level of health care providers in the initial phase of suspected acute myocardial infarction in Sweden in 1994. *Eur J Emerg Med* 1996; 3: 149-56.
37. Vogt A, Niederer W, Pfaffert C, et al. Direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. Predictors of short-term outcome and the impact of coronary stenting. Study Group of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 1998; 19: 917-21.
38. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. A management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1598-605.
39. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
40. Collinson J, Flather MD, Fox KA, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21: 1450-7.
41. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
42. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al, for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90: 358-63.
43. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
44. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
45. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-63.
46. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
47. Pavesi PC, Ottani F, Bologna F, Gaddi O, Alboni P, Galvani M, a nome dei Ricercatori dello Studio AI-CARE2. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute nelle cardiolo-

- gie dell'Emilia Romagna: lo studio AI-CARE2. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 733-44.
48. Olivari Z, Di Pede F, Giujusa T, et al. Epidemiologia ospedaliera e caratteristiche di presentazione dell'infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato: dati dal registro VENERE (Acute Myocardial Infarction Veneto Registry). *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 5): 136S.
 49. Oltrona L, Mafrici A, Marzegalli M, Fiorentini C, Pirola R, Vincenti A, a nome dei Partecipanti allo Studio GestIMA e della Sezione Regionale Lombarda dell'ANMCO e della SIC. La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA). *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 489-97.
 50. 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.
 51. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variations and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
 52. Pirola R, Mafrici A, Marzegalli M, et al. Fattori condizionanti il ricorso all'angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto a ST sopraslivellato: indagine prospettica in Lombardia (GestIMA). *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 4): 11S.
 53. Olivari Z, Di Pede F, Bruni A, et al. Applicabilità dell'angioplastica coronarica primaria in pazienti con infarto miocardico acuto ad alto rischio nell'ambito di una rete interospedaliera: dati dal registro VENERE (Acute Myocardial Infarction Veneto Registry) (abstr). *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 5): 3S.
 54. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1146-55.
 55. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al, for the CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-104.
 56. The Registro Osservazionale Angina Instabile (ROSAI-2) Investigators. Treatment of modalities of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the real world. Results of the prospective ROSAI-2 registry. *Ital Heart J* 2003; 4: 782-90.
 57. Savonitto S, Ambrosini V, Marzocchi A, et al, on behalf of the IDEA Survey Investigators and the Italian Society of Invasive Cardiology (GISE). Drug therapy during percutaneous coronary interventions in stable and unstable coronary artery disease: the Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA) study. *Ital Heart J* 2005; 6: 106-18.
 58. Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical practical guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J* 2003; 24: 1962-4.
 59. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454-65.
 60. Fontanarosa PB, Flanagan A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005; 294: 110-1.
 61. Berg AO. Clinical practice guideline panels: personal experience. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9: 366-70.
 62. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-7.
 63. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, on behalf of the Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
 64. Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand JP. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002; 23: 1148-52.
 65. Topol EJ, Kereiakes DJ. Regionalization of care for acute ischemic heart disease: a call for specialized centers. *Circulation* 2003; 107: 1463-6.