

L'Approccio "Conservativo" nelle Sindromi Coronariche acute NSTEMI

M Galli, A Genovesi Ebert,
Divisione di Cardiologia ed UTIC, ASL6 Livorno

Nel corso degli anni '90 i progressi nelle tecniche diagnostiche, di stratificazione di rischio e di terapia delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) hanno portato alla ridefinizione del concetto di infarto miocardio acuto (IMA) e alla elaborazione di Linee Guida molto simili in Europa ed in Nord-America. Sono entrati in uso nuovi marcatori miocardio-specifici e nuovi farmaci, ed è aumentato il ricorso alle procedure invasive diagnostiche e di rivascolarizzazione.

Nel caso delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-noST \uparrow), le Linee Guida correnti prevedono una pronta e dinamica stratificazione di rischio immediato. In particolare, nei pazienti classificati a rischio medio-elevato, le attuali linee guida indicano l'impiego di eparina, ASA, clopidogrel e bloccanti dei recettori piastrinici della glicoproteina IIb/IIIa e l'esecuzione di angiografia coronarica in vista di una possibile rivascolarizzazione (evidenza di tipo A) (1).

Un indirizzo così fortemente "interventista" o aggressivo, con ricorso immediato o comunque precoce nei pazienti a rischio moderato/alto alle procedure invasive, è fondamentalmente riconducibile ai risultati di alcuni autorevoli trials multicentrici internazionali conclusi a fine anni '90, e sostanzialmente concordi nel documentare la supremazia di un approccio sistematicamente aggressivo in pazienti ospedalizzati per SCA-noST \uparrow rispetto a quella selettivamente interventista, con una significativa riduzione di eventi maggiori (morte, infarto non fatale, re-ospedalizzazione) soprattutto nel lungo termine e nelle popolazioni a maggior rischio (2-4). La presenza di materiale trombotico e/o di lesioni ateromasiche complesse nei pazienti con SCA-noST \uparrow può rendere tuttavia problematica la procedura interventistica nella fase acuta della malattia, per l'elevata incidenza di brusca occlusione vasale peri-procedurale, di trombosi subacuta e di necrosi miocardica periprocedurale, spesso rilevata solo enzimaticamente ma non per questo prognosticamente meno rilevante. L'uso dei farmaci antagonisti recettori glicoproteici IIB/IIIA ha migliorato sensibilmente i risultati strumentali e clinici dell'interventistica coronarica nella fase acuta delle SCA-noST \uparrow , riducendo drasticamente le complicanze maggiori.

L'evidenza scientifica disponibile. La strategia di trattamento SCA-noST \uparrow è un argomento che da sempre ha appassionato ricercatori e clinici, vista la rilevanza nosologica e le ovvie ricadute pratiche: da una parte i sostenitori dell'atteggiamento aggressivo, simile in qualche modo dal punto di vista teorico al quello da sempre in auge nelle SCA-ST \uparrow , ("...prima riapri o ripari il vaso colpevole, meglio è..."), dall'altro quello dei sostenitori di un ricorso al cateterismo ed, eventualmente, alla rivascolarizzazione coronarica non in modo sistematico ma mirato a quei pazienti che, in terapia medica "ottimale" mostrino instabilità clinica durante la degenza o in cui sia documentabile

ischemia inducibile ai test provocativi predimissione, tenendo in debito conto quindi non solo i rischi degli esami invasivi non necessari ma anche i costi economici ed organizzativi di un indiscriminato accesso alla sala di emodinamica. Vediamo brevemente l'evidenza disponibile sull'argomento e i principali trials di confronto tra le 2 strategie gestionali.

Lo studio **TIMI III B** (anno di pubblicazione 1994) è stato il primo studio di rilievo a prendere in considerazione il problema, randomizzando 1452 pazienti <24 ore dall'ultimo episodio ischemico associato a modificazioni ECG (5). Non vennero documentate differenze significative tra strategia "early aggressive" o "early conservative" nell'insorgenza successiva di infarto o morte né a breve termine, né a 1 anno, sebbene la strategia "early aggressive" riducesse il numero di riospedalizzazioni. Il risultato neutro dello studio si prestava però a critiche, sia per il frequente uso del fibrinolitico (50% dei casi), sia per la modesta differenza percentuale di rivascolarizzazioni nei due bracci di randomizzazione.

Lo studio **VANQUISH** (1998) aveva confrontato i benefici della strategia "early aggressive" vs "early conservative" in 920 pazienti a rischio medio-alto per presenza di abnormi valori di CK-MB all'arruolamento, randomizzati però tra le 24 e 72 ore dall'ultimo episodio ischemico (6). Lo studio non dimostrò un significativo vantaggio nel gruppo trattato aggressivamente in termini di eventi a 12 mesi (end point combinato di morte ed infarto nel 29,9% vs 26,9% dei gruppi), a fronte tuttavia di un eccesso di mortalità (+28%) nel braccio "early aggressive". L'interpretazione dei risultati del VANQUISH è apparsa da subito assai controversa: per protocollo, nel braccio invasivo era raccomandata la coronarografia, ma non la rivascolarizzazione (non effettuata in >50% dei pazienti del braccio invasivo), con una differenza di rivascolarizzazioni effettuate nei 2 bracci di randomizzazione (44vs33%) verosimilmente insufficiente nel poter realmente evidenziare consistenti vantaggi dell'una o dell'altra strategia. Il vantaggio della strategia conservativa in termini di mortalità dei pazienti era di fatto attribuibile ad una mortalità insolitamente elevata a 30 giorni (11,6%) nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica. Dello studio VANQUISH non sono stati mai riportati i dettagli procedurali sia per quanto riguarda la chirurgia (complessità di rivascolarizzazione, numero dei grafts, percentuale di rivascolarizzazioni complete) sia per la PTCA (percentuale di successo angiografico, occlusioni acute, numero degli stents, BPAC d'emergenza), comunque effettuata in epoca pre-inibitori IIb/IIIa.

Lo studio **FRISC II** (1999) era stato pianificato per chiarire il beneficio della strategia subito aggressiva in pazienti comunque sottoposti a congrua terapia antitrombotica (ASA+eparina a basso peso molecolare) (2). I pazienti arruolati erano a rischio medio-elevato (arruolamento < 24 ore dall'ultimo episodio di angor, presenza di modificazioni ECG o abnormi marcatori di danno miocardio). Nel braccio aggressivo, analogamente agli studi che seguiranno il FRISC II, >70% dei pazienti venne rivascolarizzato precocemente, anche se nei primi giorni nel braccio invasivo venne

documentato un eccesso di eventi, probabilmente periprocedurali (non minimizzati dalla terapia con inibitori IIb/IIIa, usati solo nel 10% dei casi). Nel follow-up a medio-lungo termine, gli eventi nel braccio conservativo aumentarono gradualmente, superando già a 30 giorni quelli del gruppo antagonista; a 6 mesi l'atteggiamento aggressivo risultava vantaggioso con una riduzione assoluta di morte ed infarto del 2,7% (9,4vs 12,1%). Per la prima volta era dimostrato un sensibile vantaggio della strategia "early aggressive", pur pagando uno scotto iniziale di eventi peri-procedurali sfavorevoli.

Lo studio **TACTICS TIMI 18** (2001) ha confrontato le due strategie in discussione in pazienti sottoposti a piena terapia antitrombotica (ASA+eparina+ inibitori IIb/IIIa) (3). L'approccio invasivo precoce *routine*, effettuato in adeguata protezione farmacologica, comportò una significativa riduzione assoluta di morte ed infarto a 6 mesi (- 2,2%). I vantaggi furono più evidenti nei pazienti più gravi (ECG modificato e marcatori elevati alla randomizzazione). In questo studio non si osservò l'iniziale "sofferenza" periprocedurale evidenziata nel braccio invasivo del trial FRISC II, verosimilmente in virtù dell'utilizzo periprocedurale dell'inibitore IIb/IIIa. Di fatto, non è chiaro se il vantaggio della strategia "early aggressive" possa essere stata amplificata dal fatto che i pazienti del braccio "selective aggressive" vennero sottoposti alla procedura invasiva senza sistematica "copertura" di anti-IIb/IIIa.

Nello studio **RITA 3** (2002) in cui i farmaci anti-IIb/IIIa non facevano parte del protocollo terapeutico di routine (di fatto vennero usati solo nel 25% dei casi), 1810 pazienti britannici vennero arruolati <48 ore da un episodio ischemico e, nel caso di un approccio "subito" aggressivo" avviati entro 72 ore a cateterismo cardiaco (4). L'end-point primario (morte o infarto miocardico non fatale) a 1 anno non differiva significativamente nei 2 gruppi di randomizzazione, a fronte di una causa di una sensibile riduzione di angina refrattaria al follow-up nel braccio invasivo. Sono stati recentemente pubblicati i dati di follow-up a 5 anni del trial (7): l'incidenza di end-point primario è risultata del 16.6% nei pazienti del braccio invasivo, vs 20.0% di quelli allocati a trattamento conservativo (odds ratio 0.78, 95% CI 0.61-0.99, p=0.044). I benefici derivanti dalla strategia interventista sono risultati particolarmente rilevanti nel sottogruppo di pazienti a maggior rischio clinico (odds ratio di morte o infarto non fatale 0.44, 0.25-0.76) (7).

Dei 17926 pazienti con SCA-noST[↑] arruolati nel contemporaneo Registro Nord-americano **CRUSADE** negli anni 2000-02, 8037 (44.8%) vennero avviati a cateterismo cardiaco (e, nel caso, a rivascolarizzazione coronarica) nelle prime 48 ore di ricovero (8). Sebbene questo sottogruppo apparisse chiaramente "selezionato" per età, contenuta morbilità in termini di scompenso cardiaco, pregresso infarto o insufficienza renale, i pazienti avviati precocemente a cateterismo ed eventuale rivascolarizzazione coronarica soffirono una minor incidenza di mortalità intra-ospedaliera (2.5% vs

3.7%, $P < 0.001$); il beneficio derivante dalla strategia invasiva è apparso sostanzialmente indipendente dal profilo di rischio clinico.

Sono state pubblicate nel 2004-2005 due **meta-analisi** dei principali trials clinici condotti negli ultimi 10 anni che hanno randomizzato e confrontato l'approccio sistematicamente e selettivamente "invasivo" pazienti con SCA-noST \uparrow (9,10). I risultati della meta-analisi hanno evidenziato una riduzione di mortalità e di probabilità di eventi ischemici maggiori a 1 anno nel gruppo "routine invasive". La riduzione era particolarmente rilevante nel sottogruppo di pazienti ad "alto rischio" per caratteristiche cliniche o per positività dei marcatori di danno miocardio all'esordio. Al contrario, i pazienti con basso profilo di rischio non hanno manifestato prognosi differente a seconda della strategia impiegata e per questa categoria. La riduzione dell'end-point cumulativo di morte e infarto nei pazienti trattati aggressivamente è risultata significativa solo tardivamente, a fronte di un incremento del 60% di mortalità intra-ospedaliera, e del 36% di morte o infarto non fatale (10).

E' infine di pochi mesi fa la pubblicazione del sorprendente **studio ICTUS**, dai risultati in netta contro-tendenza con l'evidenza degli ultimi anni (11). Di nota, per entrambi i bracci di randomizzazione lo studio ICTUS prevedeva un trattamento farmacologico omogeneo e particolarmente aggressivo (aspirina, clopidogrel, enoxaparina, inibitore anti-IIb/IIIa, statine ad alte dosi). L'end-point primario (combinazione di morte, infarto non fatale e riospedalizzazione per angina a 1 anno dalla randomizzazione) si è verificato nel 22.7% nel gruppo "early invasive" e nel 21.2% nel gruppo "selectively invasive" (ns). In particolare, la mortalità ad 1 anno è risultata identica nei 2 gruppi (2.5%), mentre l'incidenza di infarto miocardio è risultata sensibilmente maggiore nel gruppo "early invasive" (rischio relativo 1.50; 95% CI 1.10 - 2.04).

I risultati dei trials e dei registri: e il mondo reale? Se la coronarografia precoce, seguita da rivascolarizzazione, preferibilmente percutanea, è il trattamento attualmente *raccomandato* nei pazienti con SCA-noST \uparrow e rappresenta la prassi nei centri dotati di Cardiologia Interventistica, al contrario, la gestione clinico-assistenziale del paziente con SCA-noST \uparrow ricoverato presso centri periferici sprovvisti di Emodinamica risulta particolarmente difficoltosa. Per i sostenitori del ricorso selettivo alle metodiche invasive, i risultati del trial ICTUS hanno rappresentato la rivincita sull'aggressività *monosinaptica* del ragionamento clinico, in evidente contrasto con le attuali raccomandazioni delle Linee Guida internazionali circa un "drip and ship" sistematico a Centri Terziari dei pazienti ad aumentato rischio.

La Comunità cardiologica si è da sempre interrogata su come trattare e gestire al meglio il paziente con ischemia miocardica acuta, conforme alle nuove evidenze scientifiche e nel modo più uniforme possibile, organizzando reti assistenziali in grado di garantire l'accesso alle Unità di Terapia

Intensiva Cardiologica e ai Laboratori di Emodinamica Interventistica. Una interpretazione critica ed obiettiva dei risultati dei trials summenzionati è allora doverosa, ai fini di una loro corretta trasposizione al mondo reale.

- Anche limitando la nostra attenzione ai 4 trials più recenti (pubblicati dopo il 1999), la sostanziale eterogeneità tra i trials in termini di approccio farmacologico in fase acuta rende assai problematica la trasposizione dei loro risultati nella pratica corrente, considerando soprattutto il ruolo dei regimi multi-terapeutici, oramai prassi consolidata (Aspirina, Clopidogrel, Enoxaparina, anti-Ib/IIIa, ACE inibitori e statine ad dosi alte) (12). Solo nello studio ICTUS le due strategie di management conservativo ed aggressivo sono state confrontate “on top of” pieni regimi terapeutici moderni, e l’ utilizzo dell’armamentario antitrombotico completo è stato appannaggio del solo trial ICTUS (11). In questa situazione “farmacologicamente ottimizzata” il beneficio terapeutico derivante da un atteggiamento precocemente aggressivo è apparso, come abbiamo visto, assai modesto, se non nullo.
- Tuttavia, se indubbiamente è cambiato il background farmacologico “efficace”, quindi in grado di annullare il possibile vantaggio di una precoce stabilizzazione meccanica della placca, è anche cambiato il concetto di “trattamento conservativo”. Ad es. nello studio ICTUS, nel braccio “early conservative” la percentuale di pazienti comunque sottoposti a rivascolarizzazione (40%) è stata molto elevata, e quasi analoga, paradossalmente, a quella del braccio aggressivo dello studio VANQUISH; per quanto riguarda il ricorso alla PCI, essa è stata effettuata nell’ICTUS in 1/3 dei pazienti “early conservative”, una percentuale simile a quanto verificatosi nel braccio “early aggressive” del trial RITA 3! (tabella 1). Di fatto, se lo studio ICTUS ha documentato la non inferiorità di una strategia terapeutica selettivamente invasiva rispetto ad una sistematicamente e rapidamente aggressiva, va ammesso che la strategia vincente nell’ICTUS è stata in realtà *relativamente conservativa*, visto l’elevato numero di pazienti comunque inviati pre-dimissione al cateterismo (54%) (11).
- Se nei principali trials il beneficio di una strategia sistemicamente aggressiva è risultata significativa nei sottogruppi a maggior rischio clinico (classe TIMI Thrombolysis in Myocardial Infarction >3) e nullo o negativo invece nei pazienti a basso rischio, nel grande Registro CRUSADE il vantaggio è risultato indipendente dal profilo di rischio. Limiti intrinseci al disegno statistico sia dei trials randomizzati, che del Registro CRUSADE possono giustificare una simile discordanza di risultati: l’elevato cross-over tra il gruppo di trattamento “conservativo” a quello “aggressivo” soprattutto spiegano l’apparente assenza di beneficio alla analisi “intention to treat” nelle categorie a basso rischio. Nel caso di studi di coorte, invece, è noto il ruolo di “variabile confondente” svolto dalla selezione pre-procedurale dei pazienti: si tratta di una selezione inevitabile in assenza di una randomizzazione, e che difficilmente può essere

neutralizzata o “pesata” anche dalla più sofisticata analisi statistica “multivariata” o di “propensione” alla procedura invasiva. Nel caso della strategia aggressiva, di fatto si è avuta una selezione di pazienti a minor rischio procedurale (e quindi, con maggior beneficio post-procedurale).

- Nei trials che hanno visto vincente la strategia aggressiva, va sottolineato come il beneficio maggiore sia derivato prevalentemente dalla riduzione, al follow-up, dell’infarto miocardico e della recidiva di angina. La riduzione dell’infarto osservata nei pazienti allocati al braccio “early aggressive” si presta però ad una riflessione semantica di non poco conto. A partire dal 2000 infatti, la comunità cardiologica ha modificato i criteri della diagnosi di infarto allineandosi alle raccomandazioni ACC/ESC che definiscono infarto miocardio qualunque entità di incremento di marcatore cardiaco specifico al di sopra dei valori limite, in un contesto compatibile con ischemia miocardica acuta. D’altra parte, le linee guida AHA/ACC continuano richiedere un incremento del tradizionale marcatore di danno miocardico CK-MB >3 volte il valore basale, per poter definire un incremento dei marcatori dopo una angioplastica *significativo* per infarto peri-procedurale. Questa raccomandazione è stata applicata nella maggioranza dei trials (2-4), oltretutto sulla base di una non univoca scelta del valore limite ritenuto diagnostico per i biomarcatori di necrosi. Ne consegue che un incremento della Troponina 2 volte il valore limite nei primi giorni dopo la randomizzazione non sarà considerato “evento” nel follow-up di una paziente assegnato al braccio “early aggressive”, mentre costituirà “evento infarto” in un paziente assegnato alla strategia “early conservative”: *due pesi, e due misure!* In questo senso, lo studio ICTUS è il solo trial che ha confrontato “ad armi pari” le due strategie, giacchè ha utilizzato la stessa definizione di infarto miocardio ai fini della composizione dell’end point, con il risultato che sappiamo (11).
- Anche un “moderno” trial quale l’ICTUS si presta comunque a non poche altre critiche, per via del limitato numero di pazienti randomizzati (circa 600 per gruppo), e l’eccezionale contenuta mortalità ad 1 anno (2.5%), assai lontana dai valori documentati negli altri principali trials ($\approx 6.0\%$) (2-4,11). La trasferibilità dei risultati ICTUS nella pratica ospedaliera appare oltretutto assai difficoltosa: nel sottogruppo di pazienti originariamente assegnati al braccio conservativo e che poi sono stati sottoposti a procedure invasive per instabilità clinica, o per ischemia residua inducibile ai test funzionali, il tempo medio alla procedura invasiva è stato di quasi 12 giorni (tabella 2). Ottenere un beneficio “paritetico” a quello ricavabile da una strategia “early aggressive” a scapito di un tempo di osservazione clinica >11 giorni può rappresentare per i centri sprovvisti di facilitazioni invasive un’alternativa razionale, ma di fatto mal praticabile per gli standard attuali delle nostre UTIC, ed incompatibile con la concitata attività e le esigue

risorse che caratterizzano gli attuali reparti ospedalieri. Rimane da chiarire se una strategia conservativa di “watchful waiting” supportata dal massimo sforzo terapeutico (statina ad alte dosi + clopidogrel) possa essere una reale alternativa all’approccio subito aggressivo anche in intervalli temporali più contenuti.

- Infine, ai fini di una corretta trasferibilità delle conclusioni dei vari trials alla pratica clinica, merita un’ultima considerazione la definizione di paziente “ad alto rischio”. Al es., nel trial ICTUS sarebbero stati arruolati pazienti “ad alto rischio”, stante la positività del marcatore di danno cardiaco all’esordio, la presenza di più fattori rischio coronarici e/o la presenza di modificazioni ECG al ricovero (11). Di fatto l’incidenza di eventi a breve e medio termine, indipendentemente dall’approccio terapeutico utilizzato, è apparsa assai contenuta nel follow-up. Ciò dimostra che le sole variazioni ECG o la presenza di abnormi valori di troponina rappresentino un indicatore aspecifico di aumentato rischio. Al contrario, il beneficio derivante da una strategia precocemente aggressiva appare proporzionale al rischio integrato clinico-strumentale, meglio stimabile secondo i sempre più diffusi metodi di calcolo del “risk score” TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin) o GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (13).

Conclusioni Guardando alla successione dei risultati degli studi clinici e al progressivo decremento nei valori di morbilità e mortalità precoce e tardiva dopo SCA-noST[↑], non si può che compiacersi del miglioramento dell’efficacia delle soluzioni terapeutiche ora disponibili. Sicuramente i progressi sono ascrivibili alla continua implementazione nella pratica clinica delle raccomandazioni internazionali relative alla terapie antitrombotiche, di supporto alla rivascolarizzazione percutanea e dei presidi endovascolari.

La variabilità di presentazione clinica della sindrome, le peculiarità logistiche e gestionali locali in termini di risorse allocabili e “facilities” interventistiche rendono comunque anacronistico un approccio diagnostico-terapeutico dogmatico. Al momento, la più sicura ed efficace strategia é quella individualizzata, che integra un sollecito trattamento anti-trombotico ed anti-ischemico ad una precoce stratificazione del rischio individuale, finalizzata alla scelta dell’ulteriore iter piu’ idoneo, sia per quanto riguarda la scelta dell’ambiente di cura, che il tipo di monitoraggio clinica, l’eventuale associazione di altri presidi farmacologici anti-piastrinici ed il ricorso alle procedure invasive ed interventistiche (1).

Ai fini di una corretta stratificazione del rischio e di una corretta scelta terapeutica, è bene identificare caratteristiche di rischio a) “patient-related” quali l’età, diabete, storia d scompenso, insufficienza renale, pregresso IM, etc; b) quelle caratteristiche riconducibili alla presentazione

clinica (durata dei sintomi, shock, tipo di modificazioni ECG, positività dei marcatori di danno miocardico); c) altre, infine, riconducibili alla procedura invasiva, sia per quanto riguarda la patologia coronarica da trattare (estensione e severità della coronaropatia, malattia del graft venoso, sede e morfologia angiografica della lesione culprit, presenza di calcificazioni o materiale trombotico) che per il rischio procedurale extra-coronarico (ad es di nefropatia indotta dal mezzo di contrasto).

Stratificato il rischio globale del paziente con SCA-noST[↑], all'ingresso e in modo continuativo e dinamico, la strategia gestionale doserà di conseguenza il livello di aggressività terapeutica. Valori di "risk score" TIMI >2, PURSUIT >14 o GRACE >133, identificano quei pazienti a maggior rischio a breve e medio-termine, da avviare quanto prima al cateterismo, e nel caso, alla rivascolarizzazione. Nel caso dei pazienti a basso rischio, al contrario, una valutazione di ischemia inducibile con l'opportunità di intervenire subito solo in caso di recidiva resta di fatto l'unica ipotesi terapeutica suffragata da una forte ed inequivocabile evidenza scientifica.

Bibliografia

1. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:485-485.
2. 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;354:708-715.
3. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887
4. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:743-751.
5. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994;89:1545-56.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92. [Erratum, *N Engl J Med* 1998;339:1091.]

7. 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.
8. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. 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;292:2096-2104
9. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive Therapy Along With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors and Intracoronary Stents Improves Survival in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Am J Cardiol* 2004;93:830-835.
10. 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;293:2908-2917.
11. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095-1104.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
13. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865-72.

Tabella 1: Percentuale di pazienti trattati nei vari trials in funzione della strategia terapeutica di randomizzazione

	n	"Early aggressive"			"Early conservative"		
		Coro	PCI	CABG	Coro	PCI	CABG
		%	%	%	%	%	%
TIMI III	1425	98	38	25	64	26	24
VANQUISH	920	96	21	21	48	12	19
FRISCII	2457	98	42	35	38	18	19
RITA 3	1810	97	35	21	16	7	4
TACTICS	2220	97	41	20	51	24	13
ICTUS	1200	98	60	16	53	28	11

Coro= coronarografia; PCI= angioplastica coronarica; CABG= by-pass aorto-coronarico

Tabella 2: Tempo mediano (in giorni) alla procedura invasiva (coronarografia, ed eventualmente angioplastica coronarica) nei vari trials in funzione della strategia terapeutica di randomizzazione

	"Early aggressive"	"Early conservative"
TIMI III	1,5	7,1
VANQUISH	8	24,5
FRISC II	4	17
RITA 3	2	?
TACTICS	<1	3,2
ICTUS	<1	11,8