

LA RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA NELL'INFARTO MIOCARDICO SENZA SOPRALIVELLAMENTO DI ST: COME, QUANDO, A CHI?

G. Casella, P.C. Pavesi, G. Pallotti, G. Di Pasquale
Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna

Negli ultimi decenni le Sindromi Coronariche Acute Non-ST-Sopralivellato (NSTEMI SCA) hanno vissuto un progressivo miglioramento della prognosi dovuto ad una chiara comprensione della loro fisiopatologia ed alla conseguente evoluzione del trattamento. Di pari passo anche l'approccio invasivo è cambiato, passando lentamente da un atteggiamento fatalistico, molto conservativo ad una timida strategia invasiva ritardata. Solo da poco tempo la disponibilità di trattamenti antitrombotici molto efficaci e la notevole evoluzione tecnica delle procedure ha aperto la strada ad un efficace approccio invasivo precoce. La ragione di queste lunghe resistenze alla strategia invasiva risiede nel fatto che in passato effettuare una rivascolarizzazione coronarica in un paziente con lesioni instabili e complicate determinava risultati insoddisfacenti ed un elevato tasso di complicazioni. La SCA, nella sua fase acuta di instabilità, era quasi una controindicazione alla rivascolarizzazione. Oggi, come vedremo, questo concetto è nettamente cambiato.

Il Razionale della Rivascolarizzazione Coronarica.

I pazienti con SCA hanno eventi molto precoci, in genere nelle prime 48 ore dall'esordio dei sintomi, e quando accadono, essi hanno un peso prognostico molto sfavorevole. Nello studio PURSUIT ad esempio i pazienti con SCA che evolvevano ad un infarto nei primi 3 giorni di ricovero avevano una mortalità a 6 mesi almeno tripla (18,3% vs. 5,5%; $p=0.0001$) rispetto a quelli che non presentavano questa complicanza. E' chiaro quindi che occorrono strategie valide per migliorare la prognosi di questi pazienti. La rivascolarizzazione precoce nelle SCA ha lo scopo di prevenire il rischio immediato di evoluzione infartuale nell'angina instabile, di limitare l'estensione dell'infarto o prevenirne la recidiva nel NSTEMI e di ridurre la mortalità e la morbilità a distanza in tutti i casi. La rivascolarizzazione cerca quindi di fermare la catena di eventi negativi legati alle SCA. Tra le tecniche di rivascolarizzazione l'angioplastica coronarica (PCI) ha vissuto negli ultimi anni enormi evoluzioni

con lo sviluppo di stent convenzionali di ultima generazione, di stent ricoperti di farmaci e l'impiego di efficaci terapie antitrombotiche (inibitori 2b/3a, clopidogrel e ticlopidina), ma anche la rivascolarizzazione chirurgica (BPAC) non è stata inferiore. Essa ha visto l'introduzione delle tecniche mini-invasive, del BPAC senza circolazione extracorporea ed il netto miglioramento della protezione miocardica durante l'intervento (**tabella I**).

La comunità scientifica si è a lungo scontrata su quale strategia, tra quella invasiva e quella conservativa, fosse superiore nella fase ospedaliera delle SCA. Oggi questo dibattito è fortunatamente concluso dopo la pubblicazione di alcuni studi chiave (TACTIS-TIMI-18, FRISC II e RITA 3, tra i più importanti) i quali hanno dimostrato che la rivascolarizzazione precoce riesce a ridurre drasticamente il numero di eventi coronarici e la mortalità sia durante il ricovero che a lunga distanza. Lo studio svedese FRISC-II ha dimostrato che un rapido (<2-4 giorni) trattamento aggressivo determina un'importante riduzione della mortalità (-46%), dell'evento combinato morte e infarto (-26%) e dei nuovi ricoveri (-36%) sia a breve (30 giorni) che a lungo termine (2 anni). I medesimi risultati sono stati osservati anche negli altri studi ed in particolare dal RITA-3, il cui follow-up è stato di oltre 5 anni. Bavry et al. in una recente metanalisi che ha analizzato tutti questi studi, ha dimostrato ad un follow-up di 2 anni una significativa riduzione del rischio di morte totale nel gruppo di soggetti trattati con strategia invasiva precoce rispetto a quelli trattati conservativamente (4,9% vs. 6,5%, RR 0.75, IC 0.63-0.90) e questo vantaggio non è associato ad un incremento della mortalità ad 1 mese (**figura 1**). Analogamente anche l'incidenza dell'infarto miocardico è stata inferiore nei pazienti avviati ad una strategia invasiva precoce (7,6% vs. 9,1%, RR 0.83, IC 0.72-0.96) rispetto a quelli trattati conservativamente a 2 anni di follow-up, senza alcun rischio aggiuntivo precoce. Questi dati sono stati parzialmente contraddetti dallo studio ICTUS, il quale ha dimostrato che per i

Tabella I – La Rivascolarizzazione Coronarica nelle Sindromi Coronariche Acute Non ST Elevato: i concetti**Possibili Benefici**

- Prevenire il rischio immediato o la recidiva di infarto
- Limitare l'estensione dell'infarto
- Trattare l'ischemia residua
- Migliorare la prognosi

Rischi

- Complicanze procedurali (BPAC >> PCI)

Innovazioni

- PCI → Stent, inibitori 2b/3a, clopidogrel, bivalirudina, DES?
- BPAC → BPAC senza CEC, MID-CAB, cardioplegia

Legenda: PCI = Angioplastica coronarica, BPAC = Bypass aorto-coronarico, DES = stent ricoperti di farmaco, CEC = circolazione extracorporea, MID-CAB = Bypass aorto-coronarico con minitoracotomia,

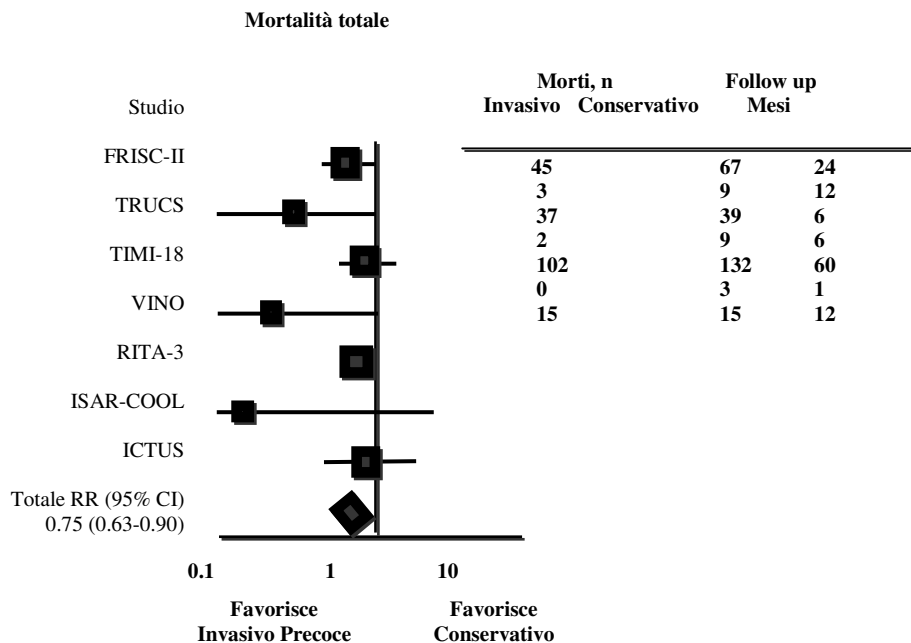
Figura 1. Strategia invasiva precoce vs conservativa**Figura 1** - Confronto tra Strategia Invasiva e Conservativa riguardo la mortalità totale a 2 anni nei pazienti arruolati nei principali studi randomizzati effettuati nelle Sindromi Coronariche Acute. Meta-analisi integrata da Bavry AA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-1325

Tabella II– Indicazioni alla Coronarografia ed al trattamento con Inibitori 2b/3a nelle Sindromi Coronariche Acute Non ST Elevato secondo le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia 2007

La coronarografia deve essere effettuata precocemente (idealmente <72 ore dall'esordio dei sintomi) nei pazienti con:

- Angina precoce post-infartuale
- Alterazioni transitorie ST (sottolivellamento ST o transitorio sopralivellamento ST)
- Troponina Elevata
- Diabete
- Disfunzione renale
- Pregresso infarto
- Disfunzione ventricolare sinistra (FE<40%)
- Pregresso BPAC
- PCI nei 6 mesi precedenti
- Punteggio di rischio GRACE medio-alto

La coronarografia deve essere effettuata immediatamente nei pazienti con:

- Angina instabile post-IMA
- Instabilità emodinamica
- Aritmie maggiori (FV, TV)

Legenda: IMA = infarto miocardico acuto, FV = fibrillazione ventricolare, TV = tachicardia ventricolare

Figura. 2 - NSTEMI-SCA *Momento della PCI & Eventi pre-PCI*

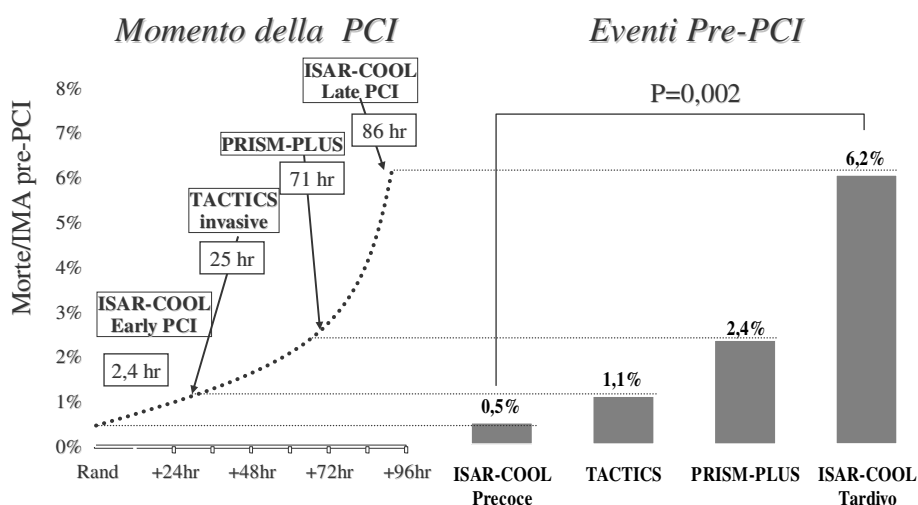


Figura 2 - Rapporto tra il momento di esecuzione della rivascolarizzazione e gli eventi cardiaci pre-procedurali nei più recenti studi effettuati in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta. Modificata da Casella G, Di Pasquale G. *Ital Heart J* 2005; 6 (suppl.3): 28S-35S

Pa-zienti inizialmente stabilizzati con la terapia medica una strategia invasiva selettiva può offrire i medesimi risultati di una strategia invasiva precoce non selettiva. Questi risultati, difformi da quelli osservati negli altri studi, possono essere parzialmente giustificati dai diversi criteri di selezione dello studio, dalla diversa definizione di infarto e soprattutto dall'elevatissimo numero di rivascolarizzazioni precoci effettuate in pazienti inizialmente arruolati nel braccio conservativo. Pertanto l'attuale evidenza scientifica è a favore di una strategia invasiva, la quale, partendo da una rapida stratificazione di rischio e sfruttando al meglio l'effetto protettivo di un trattamento antitrombotico ottimale, si conclude con la coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione (PCI o BPAC) entro 2-4 giorni dall'esordio dei sintomi nella maggior parte dei pazienti.

Di fronte ad una strategia così valida ed efficace è molto importante capire quale paziente può maggiormente beneficiarne. Le più recenti linee guida identificano, sulla base di una semplice stratificazione di rischio clinica od elettrocardiografica, vari gruppi di pazienti che beneficiano di una strategia invasiva (**tabella II**). Tra questi quelli con ischemia od angina ricorrente, alterazioni transitorie ST (sottolivellamento ST o transitorio sopralivellamento ST), elevazione della troponina, diabete, disfunzione cardiaca o renale sono considerati ad alto rischio ed hanno indicazioni assolute alla coronarografia. La scelta sul tipo di rivascolarizzazione più idoneo (PCI o BPAC) non è possibile a priori, ma è strettamente legata al quadro anatomico riscontrato alla coronarografia. Negli studi randomizzati la quota di pazienti avviati al BPAC è molto elevata (quasi il 30% nello studio FRISC-II), mentre nel mondo reale vi è una netta prevalenza della PCI (30-50% dei casi rispetto al 10% del BPAC). In futuro è probabile che gli stent medicati, grazie alla loro capacità di ridurre consistentemente la restenosi, estendano il campo di utilizzo della PCI anche a quadri clinici (diabete) od anatomici (patologia multivasale, diffusa o del tronco comune) tradizionalmente trattati con BPAC.

Il momento della rivascolarizzazione.

Se oggi sono chiare le indicazioni alla rivascolarizzazione nelle SCA è importante stabilire anche quale può essere il momento ideale per eseguirla. Da un punto di vista strettamente teorico tanto più la rivascolarizzazione è precoce, tanto maggiore sarà la sua capacità di prevenire gli eventi

(**figura 2**). Chiaramente questo concetto non è così semplice in quanto va considerato che l'esecuzione di una PCI in una fase iper-acuta, molto instabile della patologia ne aumenta sostanzialmente i rischi. Proprio lo studio ICTUS, ha evidenziato che l'approccio invasivo precoce di routine, effettuato entro 48 ore dalla randomizzazione nel 56% dei pazienti e nella prima fase dell'ospedalizzazione nel 76% dei casi, è associato ad un eccesso di infarto miocardico (15% vs. 10%, RR 1.5, IC 1,10-2.04). Proprio per questo l'indicazione ad una PCI precoce deve nascere da una precisa e corretta stratificazione di rischio del paziente e, se eseguita, deve essere affiancata da un trattamento antitrombotico ottimale. In linea con le più recenti raccomandazioni e considerando un corretto bilancio rischio-beneficio, l'obiettivo di una valutazione invasiva entro 48-72 ore dall'esordio dei sintomi nei pazienti con SCA a rischio medio-alto viene oggi considerato un ragionevole punto di equilibrio.

Dalle Linee Guida alla Pratica Clinica.

Se da una parte sono evidenti le indicazioni su quale paziente con SCA, come e quando debba essere sottoposto ad una procedura di rivascolarizzazione, purtroppo queste raccomandazioni vengono applicate con difficoltà nella pratica quotidiana. Gli ampi studi di registro americani, come il CRUSADE, evidenziano una forte discrepanza tra le indicazioni delle linee guida e la loro applicazione pratica. Infatti non è raro notare che nonostante il profilo di rischio dei pazienti con NSTEMI sia il maggior determinante la prognosi, raramente questo profilo di rischio guida l'esecuzione delle procedure o la somministrazione di terapie efficaci. Di solito sono purtroppo privilegiati i soggetti a minor rischio. Questo comportamento, ben radicato anche in Italia come ci mostra il recente registro In-ACS Outcome, sottrae preziose risorse ai soggetti ad alto rischio, che più se ne avvantaggerebbero, e fa pagare al paziente a basso rischio il prezzo delle complicanze peri-procedurali. Questo paradosso terapeutico è a volte giustificato da un'inappropriata stratificazione di rischio del paziente, ma è forse più legato alla limitata disponibilità di risorse invasive dell'ospedale nel quale viene ricoverato il paziente. Non a caso gli studi confermano che la disponibilità di risorse degli ospedali influenza in modo sostanziale le loro strategie terapeutiche. Già nel 2000 il registro regionale AICARE-2 segnalava che solo i centri

Figura 3 - NSTEMI-SCA Rapporto Procedure ed Eventi

AICARE-2

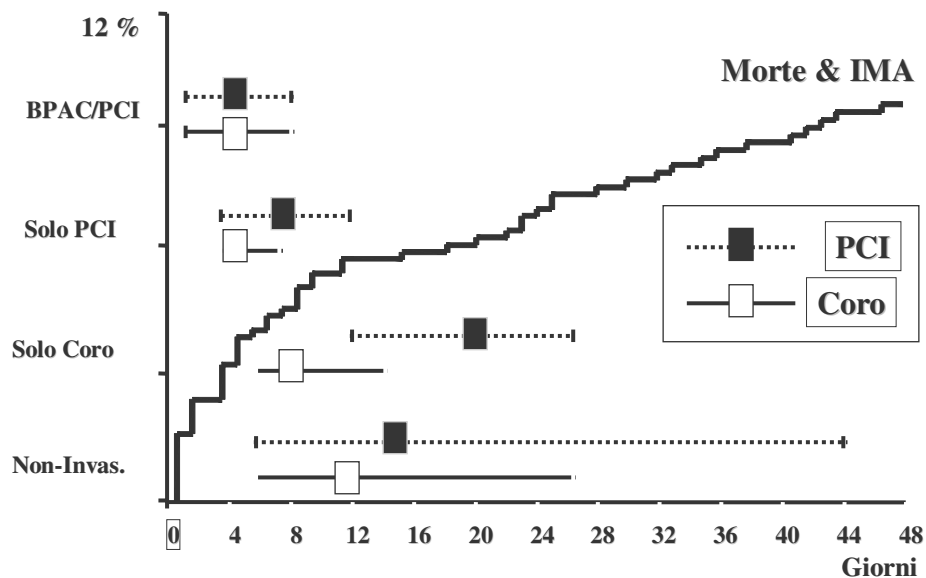


Figura 3 – Rapporto tra il momento di esecuzione della coronarografia e della PCI, la dotazione dell'ospedale e gli eventi cardiaci (morte ed infarto) nel registro AICARE-2. Modificata da Pavesi PC, et al. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 733-744. Abbreviazioni: Coro = coronarografia, PCI = angioplastica coronarica, BPAC = bypass aorto-coronarico.

con interventistica riuscivano ad eseguire la coronarografia e la rivascularizzazione nei pazienti con NSTEMI-SCA prima che si fosse completata la fase di maggior rischio per eventi, mentre i centri non dotati di interventistica eseguivano queste procedure in modo estremamente dilazionato, quando ormai una buona parte degli eventi si erano verificati (figura 3). Questo comportamento si ripete nei più recenti registri italiani (ROSAI-2, Blitz-2, In-ACS Outcome, etc.) e spinge alla ricerca di soluzioni alternative per ovviarlo. Esse possono seguire fondamentalmente due diverse filosofie. La prima, più diffusa negli USA, presuppone l'apertura di nuovi laboratori di emodinamica negli ospedali che attualmente ne sono privi. Purtroppo questa strategia è molto onerosa e non è percorribile in un sistema assistenziale universalistico, ma a risorse limitate, come il nostro. Inoltre molti dei vantaggi offerti da questa strategia sarebbero ridotti dai peggiori risultati di laboratori ed operatori a basso volume di attività. In Italia la soluzione più ragionevole al problema è rappresentata da un modello di rete interspedaliera ("hub & spo-

ke") nel quale le risorse interventistiche vengono condivise secondo la necessità clinica e la disponibilità. In questo modello coronarografie, PCI e/o interventi cardiocirurgici vengono concentrati in centri "Hub" ad alta complessità, distribuendo i terminali di accesso in centri periferici ("Spoke"), cui compete principalmente la selezione, l'invio ed il follow-up dei pazienti con NSTEMI-SCA. In questo modo le risorse esistenti non vengono disperse, bensì potenziate, e distribuite dove sono maggiormente necessarie. Nella rete interspedaliera infatti il paziente con SCA ad alto rischio ricoverato nel centro non dotato di emodinamica viene pre-trattato in modo adeguato e trasportato al centro con emodinamica dove esegue la procedura. Al termine della procedura, se questa è stata efficace e non vi sono segni di instabilità o complicanze, il paziente viene rimandato al centro periferico per completare il percorso terapeutico ed il follow-up; il paziente percorre quindi un circolo virtuoso che facilita l'accesso alle risorse (figura 4). Questo modello è già stato proposto ed impiegato nello STE-MI, ma forse può avere una sua più facile

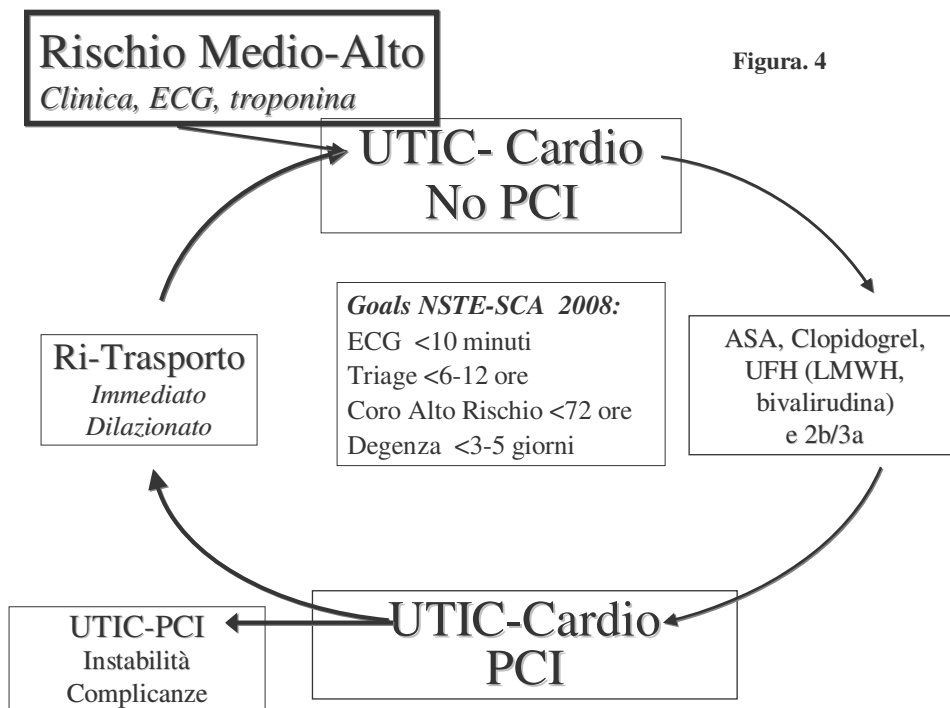


Figura 4 – Percorso del paziente con NSTEMI SCA osservato in un modello di Rete Interspedaliera

applicazione nelle NSTEMI SCA. Proprio l'implementazione di questo modello organizzativo sarà uno degli scopi della campagna di consenso FIC sulle SCA NSTEMI ora in via di attuazione.

Conclusioni

La rivascolarizzazione precoce è efficace nel ridurre gli eventi a breve e lungo termine nei pazienti con NSTEMI-MI SCA a rischio medio-alto. Purtroppo nel mondo reale non tutti i pazienti con queste caratteristiche possono ricevere una

tempestiva rivascolarizzazione in quanto sono più spesso le risorse e non il rischio che condizionano la scelta terapeutica. E' quindi necessario che le cardiologie italiane adottino un modello organizzativo di rete interspedaliera per identificare il corretto percorso del paziente prima e dopo la rivascolarizzazione, evitare disparità di trattamento ed interrompere il circolo vizioso che privilegia i pazienti a basso rischio rispetto a quelli ad alto rischio, come gli anziani, le donne ed i diabetici.

Bibliografia

- 1) Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary: 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). *Circulation*. 2007; 116: 803- 877.
- 2) Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
- 3) Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-1325.
- 4) Califf RM, Faxon DP. Need for center to care

- for patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 1467-1470.
- 5) Cannon CP. Revascularization for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25: 1471-1472.
 - 6) Casella G, Di Pasquale G. Rivascolarizzazione coronarica: quale, a chi, come e quando? *Ital Heart J* 2005; 6 (suppl.3): 28S-35S.
 - 7) De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selective invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-1104.
 - 8) 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: 1616-1629.
 - 9) Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network. The BLITZ-2 Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
 - 10) 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: 914-920.
 - 11) FRISC II Investigators. Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
 - 12) Hirsh A, Windhausen F, Tijssen JG, et al. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 827-835.
 - 13) Langerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1902-1914.
 - 14) Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategy in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc* 2005; 293, 2908-2917.
 - 15) Ohman ME, Roe MT, Smith SC Jr, et al. for the CRUSADE investigators. Care of non-ST-segment elevation patients: insights from the CRUSADE national quality improvement initiative. *Am Heart J* 2004; 148:S34-S39.
 - 16) Pavesi PC, Ottani F, Bologna F, et al., a nome dei Ricercatori dello Studio AICARE-2. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute nelle cardiologie dell'Emilia Romagna: lo studio AI-CARE2. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 733-744.
 - 17) Peterson ED, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. for the National registry of Myocardial Infarction (NRM) 4 Investigators. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 45-53.
 - 18) Savonitto S, Klugman S. Sindromi coronariche acute senza sopralivellamento del tratto ST. Dai trias clinici, alle linee guida, alla pratica clinica in Italia: necessità di chiudere il cerchio. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5 (3):167-176