

# Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia

Enrica Perugini<sup>1</sup>, Aldo P. Maggioni<sup>2</sup>, Alessandro Boccanelli<sup>3</sup>, Giuseppe Di Pasquale<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio (BO), <sup>2</sup>Centro Studi ANMCO, Firenze, <sup>3</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma, <sup>4</sup>U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

**Key words:**

Acute coronary syndromes;  
Coronary angioplasty;  
Epidemiology;  
Myocardial infarction.

Acute coronary syndromes (ACS) represent the most common cause of death in the western world and determine high morbidity. The objective of this review is to describe the epidemiology of ACS in the Italian setting, using administrative data, clinical surveys and registries. The prevalence of patients with myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) has increased in comparison with myocardial infarction with persistent ST-segment elevation patients. Females are about 30%, one third of patients is >75 years old, one quarter is affected by diabetes, patients with NSTEMI ACS show a higher risk profile. The mortality rate of patients with ACS has decreased over the last 10 years as a consequence of new therapeutic strategies.

In order to offer primary coronary angioplasty to all ST-elevation myocardial infarction patients, a network between tertiary and peripheral hospitals is under development and implementation. Early experiences show a significant increase in the number of patients treated with reperfusion therapy and a decrease in mortality and morbidity. It has been demonstrated that management of NSTEMI patients, based on potent antithrombotic medication and coronary angioplasty, is primarily driven by resource availability rather than by clinical predictors of worse outcome. The reduction in recurrent ischemic events was obtained at the cost of an increased rate of major bleeding, which is associated with worse clinical outcomes. Therefore, it is essential the balance between the ischemic and hemorrhagic risk.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 718-729)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 21 settembre 2009; nuova stesura l'11 novembre 2009; accettato il 12 novembre 2009.

**Per la corrispondenza:**

Dr.ssa Enrica Perugini  
U.O. di Cardiologia  
Ospedale di Bentivoglio  
Azienda USL Bologna  
Via Marconi, 35  
40010 Bentivoglio (BO)  
E-mail: e.perugini@ausl.bologna.it

## Classificazione nosologica

L'infarto miocardico è la causa più frequente di mortalità e morbilità nel mondo. In Italia la mortalità per cardiopatia ischemica rappresenta il 12% di tutte le morti, l'infarto acuto l'8%, nella popolazione di età compresa tra 35 e 74 anni<sup>1</sup>. L'occlusione parziale o completa del vaso coronarico epicardico dovuto alla rottura di una placca vulnerabile è il meccanismo fisiopatologico che sta alla base dell'evento coronarico acuto. La conseguenza è la riduzione della perfusione coronarica e quindi il danno miocardico<sup>2</sup>. La definizione di sindrome coronarica acuta (SCA) è ampia e articolata e comprende pazienti con sintomi riconducibili ad un'ischemia miocardica che hanno un infarto miocardico acuto o sono ad elevato rischio di sviluppare una necrosi cardiaca nell'immediato futuro. Le SCA si distinguono in due grandi categorie, a seconda dell'aspetto elettrocardiografico: l'infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI), causato da un'occlusione in genere acuta e totale del vaso coronarico colpevole, e le SCA senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (NSTEMI) determinate da un'occlusione coronarica parziale o intermittente.

Le SCA NSTEMI a loro volta si suddividono in due categorie: l'angina instabile, in cui i mar-

catori di necrosi miocardica sono negativi, e l'infarto NSTEMI in cui i marcatori sono aumentati. Sicuramente lo STEMI rappresenta la forma più grave di SCA, con una mortalità a breve termine superiore alle SCA NSTEMI. Tuttavia la mortalità delle SCA NSTEMI a medio-lungo termine si avvicina a quella dello STEMI e si tratta generalmente di pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare più elevato<sup>1</sup>. Lo sviluppo di marcatori sierologici di danno miocardico più sensibili e specifici, come la troponina, e di tecniche di imaging sempre più precise ha portato ad un ampliamento della definizione dell'infarto miocardico, permettendo di identificare anche forme con un danno miocardico sempre più limitato che in passato potevano sfuggire.

La moderna classificazione dell'infarto miocardico prevede 5 forme, comprendendo anche quei casi di necrosi associata alle procedure di rivascularizzazione miocardica, percutanea o chirurgica, e di infarto secondario ad un'eccessiva richiesta o ad una ridotta disponibilità di ossigeno a livello del tessuto miocardico (per esempio l'anemia, le aritmie, l'ipertensione o l'ipotensione)<sup>3</sup>. Se da un lato questo ha portato all'identificazione di forme di infarto prima misconosciute e a una riduzione del numero delle diagnosi di angina instabile, dall'altro il rischio è quello di accomu-

### Chiave di Lettura

**Ragionevoli certezze.** L'infarto del miocardio rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nel mondo occidentale e quindi anche in Italia. La popolazione colpita è destinata a crescere con l'aumento dell'età media della popolazione e il profilo di rischio dei pazienti è sempre più complesso. Le sindromi coronariche acute (SCA) senza soprallivellamento del tratto ST (NSTEMI) sono in progressivo aumento con una frequenza quasi doppia rispetto agli infarti con soprallivellamento del tratto ST. La prognosi a breve termine è migliore nelle SCA NSTEMI, tuttavia colpendo pazienti con un profilo di rischio maggiore determinano una mortalità e morbilità a lungo termine più elevata. Le strategie terapeutiche a disposizione, farmacologiche e interventistiche, sono ampiamente aumentate negli ultimi 10 anni e questo ha portato ad una riduzione della mortalità. È emerso chiaramente come le scelte terapeutiche siano spesso condizionate più dall'età del paziente e dalla sede del trattamento piuttosto che dal profilo di rischio, per cui vi sono categorie di pazienti non trattate adeguatamente.

**Questioni aperte.** Il *timing* dell'approccio invasivo nei pazienti con infarto miocardico NSTEMI e il difficile bilancio tra rischio ischemico ed emorragico nelle scelte terapeutiche nei pazienti con SCA sono ancora oggetto di dibattito.

**Le ipotesi.** Il trattamento ottimale delle SCA non può che essere personalizzato nel singolo paziente, garantendo un approccio "aggressivo" ai pazienti a più alto rischio di eventi, bilanciato da un'attenta stratificazione del rischio emorragico. I trial e gli studi pubblicati negli ultimi anni mirano ad identificare da un lato le categorie di pazienti a più alto rischio ischemico e dall'altro farmaci che, accanto alla massima efficacia, non aumentino il rischio emorragico.

nare nella dizione di infarto miocardico anche situazioni in cui il danno miocardico si produce per meccanismi diversi da una diminuzione primaria del flusso coronarico. Infatti come è ormai noto vi è un ampio ventaglio di situazioni cardiache non coronariche ed extracardiache che può determinare un incremento della troponina e alterazioni elettrocardiografiche che possono simulare un infarto miocardico<sup>4,5</sup>.

La gestione appropriata dei pazienti con SCA, che garantisca un outcome favorevole, si basa essenzialmente su tre punti: la stratificazione del rischio, la disponibilità di terapie in grado di ridurre la mortalità e la morbilità e i sistemi organizzativi che ne garantiscano in modo tempestivo ed efficace l'applicazione. Questo modello per essere efficiente non può prescindere dalla conoscenza dell'epidemiologia che permetta una programmazione appropriata ed efficiente delle risorse umane ed economiche. In questo lavoro viene esaminata l'epidemiologia delle SCA, STEMI e NSTEMI, nella realtà cardiologica italiana.

### Fonti informative

Dal punto di vista metodologico, i dati epidemiologici sulle SCA in Italia, presentati in questa rassegna, provengono da due fonti di informazioni: i dati amministrativi da un lato (certificati di morte ISTAT e diagnosi desunte dalle schede di dimissione ospedaliera-SDO), gli studi e i registri di

popolazione dall'altro. Le SDO prevedono dei codici di identificazione delle varie patologie. Nel caso delle SCA, l'analisi delle SDO non consente di quantificare con esattezza la prevalenza del NSTEMI rispetto allo STEMI. In alcune regioni italiane per una più precisa classificazione è stata introdotta una cifra aggiuntiva nel codice che distingue la SCA NSTEMI dallo STEMI. Tuttavia questi dati non sono omogenei su tutto il territorio del Sistema Sanitario Nazionale.

A tale proposito lo studio IN-ACS Outcome dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), condotto tra dicembre 2005 e febbraio 2008 in 44 Centri Cardiologici italiani, si è posto l'obiettivo di verificare la corrispondenza tra la diagnosi di dimissione ospedaliera e i dati amministrativi, attraverso operazioni di *linkage* tra scheda clinica dello studio e SDO (dati non pubblicati, presentati al XXXX Congresso dell'ANMCO, Firenze 4-7 giugno 2009). Sono state raccolte una serie di informazioni riguardanti pazienti non selezionati ricoverati per SCA e trattati secondo la normale pratica clinica.

Altra importante fonte di dati è costituita dagli studi e dai registri di popolazione. Gli studi BLITZ sono studi osservazionali con una raccolta dei dati durata 15-20 giorni in periodi diversi relativi a pazienti con SCA ricoverati nelle unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) italiane: BLITZ-1<sup>6</sup> (2003), BLITZ-2<sup>7</sup> (2006) e BLITZ-3 (dati non pubblicati, presentati al XXXIX Congresso dell'ANMCO, Firenze 30 maggio-2 giugno 2008). Il BLITZ-1 ha raccolto dati relativi a pazienti con SCA STEMI e NSTEMI, il BLITZ-2 solo nei pazienti con NSTEMI e il BLITZ-3 in tutti i pazienti ricoverati in UTIC, indipendentemente dalla diagnosi di SCA. Il vantaggio di questi studi è quello di fornire una fotografia del "mondo reale", i limiti sono il breve periodo di osservazione, l'esclusione di quei casi che muoiono prima dell'arrivo in ospedale o nei reparti di emergenza-urgenza, e dei pazienti con un infarto ricoverati in reparti non cardiologici.

Esistono inoltre i registri di popolazione, come il VENERE (Veneto Acute Myocardial Infarction Registry)<sup>8</sup>, il GestIMA (Gestione della Fase Iperacuta dell'Infarto Miocardico con Soprallivellamento del Tratto ST nella Regione Lombardia)<sup>9</sup>, il CORI (Costi e Benefici delle Strategie di Riperfusione dell'Infarto Miocardico Acuto con ST Soprallivellato)<sup>10</sup>, l'EARISA (Epidemiologia dell'Assorbimento di Risorse nell'Ischemia, Scompenso e Angina)<sup>11</sup> e il R.OS.A.I-2 (Registro Osservazionale Angina Instabile)<sup>12</sup>.

### Prevalenza ed incidenza

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi occidentali; è ormai noto come la loro incidenza aumenta con l'età e l'Italia è sicuramente un paese di longevi. Dati ISTAT relativi al 2001 indicano che più di 10 milioni di persone hanno più di 65 anni; la stima per il 2010 è che il 19.5% della popolazione avrà più di 65 anni e nel 2020 il 22.3%, con un 6% della popolazione con più di 80 anni. Quindi sicuramente la popolazione colpita da eventi cardiovascolari sarà sempre più ampia e una fetta consistente di pazienti sarà ultrasettantenne. La Tabella 1 riporta le principali caratteristiche epidemiologiche delle SCA in Italia. Si stima che in 1 anno oltre 135 000 individui siano colpiti da un evento coronarico e che di questi 45 000 siano eventi fatali. Second-

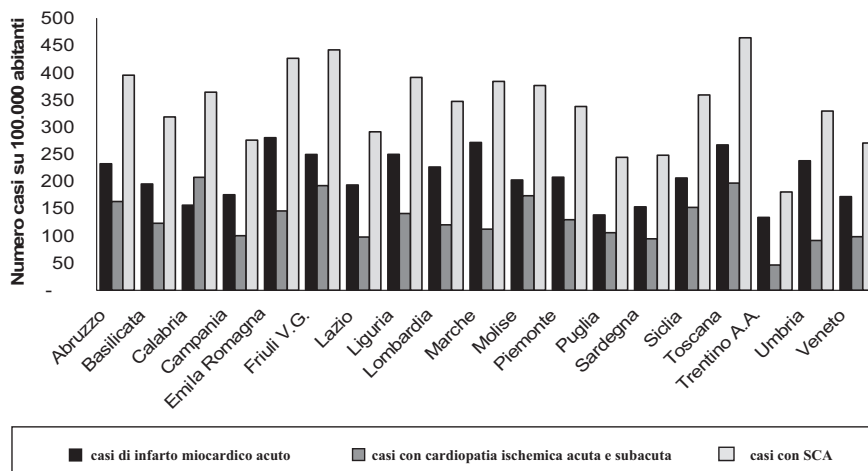
**Tabella 1.** Principali dati epidemiologici delle sindromi coronariche acute in Italia.

	Dati amministrativi	Dati IN-ACS Outcome
N. ricoveri in 1 anno (2005)	158.381	-
Incidenza (2000)	227.3x100 000 uomini (età 25-84 anni) 97.9x100 000 donne (età 25-84 anni)	-
Prevalenza infarto miocardico	1.5% negli uomini, 0.4% nelle donne	-
Età media (anni)	-	67 ± 13
Sesso (M/F) (%)	64/36	70/30
Diagnosi di SCA NSTEMI/STEMI (%)	61.1/38.9 (2005)	60/40 (2005-2008)
Ricoveri in cardiologia (%)	85 (SCA NSTEMI), 81 (SCA STEMI)	97.5
Durata della degenza (giorni)	7.3 (valore medio)	6 (valore mediano)
Mortalità ospedaliera (%)		
SCA totali	-	2.9
STEMI	15	4.6
SCA NSTEMI	3-4	1.8
Mortalità a 30 giorni (%)	-	
SCA totali		4.2
STEMI		5.9
SCA NSTEMI		3
Mortalità a 6 mesi (%)		-
SCA totali	-	
SCA STEMI	17	
SCA NSTEMI	7	
Mortalità a 1 anno (%)	-	
SCA totali		9.4
SCA STEMI		10.8
SCA NSTEMI		8.4
Reinfarto a 12 mesi (%)	-	
SCA totali		5.3
SCA STEMI		5.4
SCA NSTEMI		5.3

NSTEMI = senza sopraslivellamento del tratto ST; SCA = sindrome coronarica acuta; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

do i dati provenienti dalle SDO relative al periodo 2001-2005 i ricoveri in Italia per infarto miocardico nell'anno 2004 sono stati 125 000, di cui 102 867 sono stati eventi "infarto"<sup>1,13</sup>. In tale valutazione sono stati esclusi i falsi infarti (pazienti dimessi a domicilio entro 2 giorni dalla data di ammissione) e gli eventi "infarto" ripetuti nell'arco di 30 giorni dal ricovero indice. Tenendo conto che la mortalità preospedaliera per infarto è attorno al 30%<sup>14</sup>, si può

stimare che circa 44 000 pazienti con infarto siano deceduti prima dell'arrivo in ospedale. Il totale di infarti nel 2004 è stato quindi attorno a 147 000. Sempre dati SDO indicano che gli eventi SCA nel 2004 sono stati 159 142<sup>1</sup>. La Figura 1 mostra la diversa distribuzione per regione delle SCA. La distinzione tra STEMI e SCA NSTEMI risulta piuttosto complessa. Nelle tre regioni italiane (Lombardia, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia) che hanno adottato una codifi-



**Figura 1.** Distribuzione delle sindromi coronariche acute (SCA) per regione. Dati provenienti dal Ministero della Salute per l'anno 2005.

ca SDO distintiva tra NSTE e STEMI, vi era un'ottima sovrapposizione tra la codifica SDO e i criteri diagnostici adottati nell'IN-ACS Outcome<sup>1</sup>. Tra il 2001 e il 2005 gli eventi STEMI sono calati, passando da 19 733 a 17 574, mentre gli eventi NSTE sono pressoché raddoppiati e sono passati dal 53.8% al 61.1% di tutte le SCA<sup>1</sup>. I risultati del BLITZ-3 indicano che la SCA NSTE è la diagnosi di dimissione dalle UTIC più frequente, indipendentemente dall'area geografica esaminata e dalla presenza o meno del laboratorio di emodinamica. Spesso la diagnosi di SCA NSTE è più complessa. Lo studio BLITZ-1 ha mostrato che mentre nel 93% degli STEMI la diagnosi era già chiara al momento del ricovero, per le SCA NSTE solo nel 72% dei casi si raggiungeva una diagnosi all'arrivo in ospedale: nel restante 28% dei casi la diagnosi veniva posta nelle successive 24h<sup>6</sup>. Nell'IN-ACS Outcome invece la diagnosi di ingresso di SCA STEMI e NSTE era confermata alla dimissione in percentuali del tutto analoga (87.4% e 90% rispettivamente, dati non pubblicati).

### Caratteristiche cliniche e demografiche

Per quanto riguarda le caratteristiche della popolazione colpita da una SCA, esaminando complessivamente i pazienti degli studi BLITZ, una percentuale compresa tra il 30% e il 40% è di sesso femminile, l'età media è tra i 65 e i 70 anni, con più di un terzo della popolazione con età >75 anni, un quarto dei pazienti è affetto da diabete mellito, poco meno della metà ha una storia di coronaropatia pregressa. Un pregresso ictus o attacco ischemico transitorio era presente in una percentuale tra il 7% e il 9% nel BLITZ-1 e nel BLITZ-2; nel BLITZ-3 la percentuale arriva fino al 14% ma comprende anche la patologia vascolare periferica (dati non pubblicati). Confrontando i pazienti con STEMI e NSTE, i dati del BLITZ-1 mostrano come i pazienti con NSTE siano generalmente più anziani e più frequentemente abbiano una storia di cardiopatia ischemica cronica, pregresso infarto miocardico, pregresse procedure di rivascolarizzazione miocardica e storia di scompenso cardiaco<sup>6</sup>. La Ta-

bella 2 riporta le principali caratteristiche dei pazienti arruolati nell'IN-ACS Outcome (dati non pubblicati). In generale le comorbidità erano più frequenti nei pazienti ricoverati per infarto NSTE rispetto allo STEMI.

### Durata dell'ospedalizzazione e sedi del ricovero

La durata media del ricovero dei pazienti con SCA si è modificata nel tempo. Nell'EARISA (1996) la durata media del ricovero dei pazienti con angina instabile era di 9 giorni<sup>11</sup>, nel BLITZ-1 (2001) di 10 giorni per lo STEMI e di 9 giorni per l'infarto NSTE e la metà di tale tempo era trascorso in UTIC<sup>6</sup>. Nel BLITZ-2 (2003) la durata media del ricovero per i pazienti con SCA NSTE era di 8 giorni, senza differenze tra ospedale dotato o meno di laboratorio di emodinamica. Il 68% dei pazienti proveniva dal territorio, il 15% dallo stesso ospedale e il 17% da un altro ospedale, l'1.6% era già ricoverato in terapia intensiva all'insorgenza dei sintomi. Il 25% dei pazienti veniva trasferito da un ospedale senza laboratorio di emodinamica a quello con laboratorio di emodinamica<sup>7</sup>. I dati più recenti del BLITZ-3 (2008) mostrano un valore mediano di durata della degenza in UTIC di 4 giorni sia per lo STEMI che per l'infarto NSTE, oltre il 60% dei pazienti proveniva dai reparti di emergenza-urgenza e dal Pronto Soccorso, il 15% da un altro ospedale (dati non pubblicati). Nell'IN-ACS Outcome (2005-2007) la durata mediana della degenza è stata di 6 giorni, di cui 3 trascorsi in UTIC. Il 64% dei pazienti proveniva dal domicilio, il 19% da un altro reparto dello stesso ospedale, compreso il Pronto Soccorso, il 15% da un altro ospedale (dati non pubblicati).

Per quanto riguarda le modalità di dimissione, nel BLITZ-1 e nel BLITZ-2 circa l'85% dei pazienti veniva dimesso a domicilio, senza differenze tra STEMI e NSTE nel BLITZ-1<sup>6,7</sup>. Tale andamento è del tutto analogo nell'IN-ACS Outcome (dati non pubblicati). Nel BLITZ-2 i pazienti ricoverati in un ospedale dotato di laboratorio di emodinamica erano più frequentemente dimessi a domicilio rispetto a coloro che venivano ricoverati in ospedali periferici<sup>7</sup>.

**Tabella 2.** Principali caratteristiche dei pazienti con sindrome coronarica acuta arruolati nell'IN-ACS Outcome.

	Pazienti SCA STEMI (n=2458) (%)	Pazienti SCA NSTE (n=3587) (%)	p
Femmine	29.9	31.0	0.36
Età (anni) (valore mediano)	68	70	<0.0001
Età >75 anni	28	39	0.01
Diabete	22.9	28.1	<0.0001
Pregresso scompenso cardiaco	2.8	4.0	0.01
Pregressa patologia cardiovascolare	33.2	51	<0.0001
Insufficienza renale cronica	6.2	9.8	<0.0001
Pregresso ictus/TIA	5.6	6.8	0.07
BPCO	7.9	10.1	0.004
FE ≤40%	28.7	17.4	<0.0001
Eventi intraospedalieri			
Scompenso cardiaco	13.3	7.3	<0.0001
Ischemia refrattaria/ricorrente	5.9	8.1	0.001
Ictus	1.0	0.5	0.03
Emorragie	3.2	2.3	0.04

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; FE = frazione di eiezione; NSTE = senza soprasslivellamento del tratto ST; SCA = sindrome coronarica acuta; STEMI = infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TIA = attacco ischemico transitorio.

## Outcome e mortalità ospedaliera

Secondo i dati dell'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità la mortalità per infarto miocardico è passata da 166 per 100 000 nel 1980 a 64.6 per 100 000 nel 2002 negli uomini, da 43.57 a 17.33 per 100 000 nelle donne<sup>13</sup>. La prognosi delle SCA NSTEMI a breve termine è più favorevole rispetto alle SCA STEMI. Purtroppo la descrizione delle SCA da parte dei dati amministrativi riguarda una popolazione selezionata di sopravvissuti che riescono ad arrivare vivi in ospedale. È ormai noto come la letalità preospedaliera rappresenta circa il 70% di tutte le morti che si verificano entro 28 giorni dall'insorgenza dei sintomi<sup>14</sup>.

L'analisi delle SDO mostra una mortalità intraospedaliera fino a 30 giorni dal ricovero indice di circa 15% per lo STEMI e 3-4% per le SCA NSTEMI, con un trend stabile negli anni, anche se lievemente decrescente per il primo e crescente per le seconde<sup>1</sup>. Prevedibilmente la mortalità è condizionata dall'età dei pazienti, con valori che triplicano o quadruplicano dopo i 75 anni. Considerando la prognosi a distanza, le SCA NSTEMI, colpendo pazienti spesso più anziani e con un profilo di rischio più elevato, perdono in gran parte il vantaggio sulle SCA STEMI. È interessante sottolineare quanto emerso dalle SDO 2006-2007 di Emilia Romagna, Veneto e Friuli Venezia Giulia. Il 15% delle SCA NSTEMI e il 19% degli STEMI non transitano in un reparto di Cardiologia ma vengono trattati prevalentemente in reparti di Medicina e una consistente parte di questa popolazione non viene sottoposta a coronarografia e/o angioplastica coronarica (PTCA)<sup>1</sup>. La maggior parte di questi pazienti ha più di 75 anni. Sempre dai dati amministrativi emerge che la mortalità ospedaliera fino a 30 giorni dall'evento indice nei pazienti con SCA NSTEMI ricoverati in Cardiologia è circa la metà di quella dei pazienti trattati in reparti non cardiologici, indipendentemente dall'età e dalle comorbilità. Il dato è ancora più evidente nei pazienti con STEMI, dove il rischio relativo dei soggetti ricoverati in reparti di Medicina rispetto a quelli ricoverati in Cardiologia è di 8.6 per i pazienti più giovani, 3.7 per quelli di età 65-74 anni e 1.6 per i pazienti più anziani<sup>1</sup>.

Nel BLITZ-1 la mortalità ospedaliera è stata del 7.4%, con valori di 7.5% per lo STEMI e 5.2% per le SCA NSTEMI, con una percentuale decisamente più elevata nei pazienti con età >75 anni. Il 32% dei pazienti dimessi vivi ha avuto una o più complicanze durante il ricovero (scompenso cardiaco, edema polmonare, shock cardiogeno, reinfarto, angina ricorrente/refrattaria, ictus, sanguinamenti maggiori, complicanze meccaniche)<sup>6</sup>. Nello studio BLITZ-2 la mortalità durante il ricovero è stata dell'1.2%. Nessun decesso ha riguardato la fascia di età <55 anni, rimarcando ancora una volta quanto l'età sia un importante fattore prognostico. Le complicanze ischemiche, in particolare l'angina/ischemia ricorrente, e non ischemiche sono state significativamente più frequenti nei pazienti ricoverati negli ospedali periferici<sup>7</sup>. Nel BLITZ-3 la mortalità complessiva durante il ricovero in terapia intensiva è stata del 3.3%, nella metà dei casi per arresto cardiocircolatorio, nel 5% per cause legate allo STEMI e nel 2% alla SCA NSTEMI (dati non pubblicati). I dati dell'IN-ACS Outcome confermano valori di mortalità ospedaliera del 2.9% con una differenza significativa tra STEMI e SCA NSTEMI (4.6 vs 1.8%, dati non pubblicati).

Nel registro CORI e nel GestIMA la mortalità ospedaliera per STEMI è stata del 12.3% e 8.5% rispettivamente, con valori inferiori nei pazienti trattati con PTCA primaria<sup>9,10</sup>. La differenza dei dati tra i due registri può essere in parte spiegata dal profilo di rischio più elevato dei pazienti nel CORI (età più avanzata, maggiore incidenza di shock cardiogeno e di localizzazione anteriore dello STEMI). Ancora una volta l'età del paziente è stato uno dei principali fattori predittivi di mortalità a breve termine, assieme allo shock cardiogeno, all'insufficienza renale, alla coesistenza di una polivasculopatia, ad un pregresso infarto miocardico o scompenso cardiaco.

## Outcome e mortalità post-dimissione

Analizzando i dati dell'outcome tra la dimissione e 30 giorni dal ricovero per SCA, nel BLITZ-1 e -2 la mortalità è stata circa del 2%<sup>6,7</sup>. Nel BLITZ-1 non vi è stata differenza significativa tra STEMI e NSTEMI nella mortalità e nella necessità di ripetere la coronarografia o la PTCA. Tuttavia il ricorso all'intervento di bypass aortocoronarico era 2 volte più frequente nei pazienti con infarto NSTEMI rispetto ai pazienti con STEMI (11 vs 5%). Nel BLITZ-2 la tipologia dell'ospedale di ricovero dei pazienti con SCA NSTEMI non influenzava la mortalità, mentre gli eventi ischemici coronarici e l'ictus erano significativamente più frequenti nei pazienti ricoverati negli ospedali periferici. Come già detto, l'analisi delle SDO mostra una mortalità intraospedaliera fino a 30 giorni dal ricovero indice superiore per lo STEMI rispetto al NSTEMI. Tuttavia la prognosi delle SCA NSTEMI peggiora progressivamente e rapidamente con il trascorrere del tempo, raggiungendo a 4 anni livelli di mortalità >20%<sup>1</sup>. Nell'IN-ACS Outcome la mortalità a 30 giorni dalla dimissione è stata del 4.2% (5.9% per lo STEMI e 3.0% per le SCA NSTEMI) e del 9.4% a 1 anno (10.8% per lo STEMI e 8.4% per le SCA NSTEMI). L'infarto/reinfarto ha colpito il 2.6% dei pazienti a 30 giorni e il 5.3% a 1 anno, in quest'ultimo caso con una percentuale identica per l'infarto STEMI e NSTEMI. L'ospedalizzazione per scompenso cardiaco a 1 anno dalla dimissione è avvenuta nel 3.4% della popolazione. Nel 17.6% dei pazienti è stata necessaria una procedura di rivascularizzazione, con una netta prevalenza dei pazienti con angina instabile.

## Analogie e differenze con i dati di altri paesi

Confrontando i dati italiani con quelli provenienti dai principali registri europei o americani emerge come i risultati siano in gran parte sovrapponibili. Ovviamente tale confronto non è del tutto appropriato per le differenze nella definizione di infarto, nei criteri e nei tempi di arruolamento e per il diverso contesto in cui i pazienti sono stati arruolati.

L'Euro Heart Survey ACS (2000-2001) ha arruolato pazienti con SCA ricoverati in circa 100 ospedali di più di 20 paesi europei. La diagnosi iniziale è stata di SCA STEMI nel 42.3% dei casi, SCA NSTEMI nel 51.2% e SCA con ECG senza alterazioni specifiche nel 6.5%<sup>15</sup>. Nel BLITZ-1 (2001) la proporzione di tali categorie era 65%, 30% e 5% rispettivamente<sup>6</sup>. Questa differenza può essere in parte spiegata con

la diversa modalità di arruolamento: nell'Euro Heart Survey ACS venivano inclusi i pazienti con SCA ammessi in qualsiasi reparto, mentre nel BLITZ-1 solo i pazienti con SCA ricoverati in UTIC. I dati più recenti del BLITZ-3 (2008), del registro americano NRMI (1990-2006)<sup>16</sup> e del registro GRACE (1999-2005)<sup>17</sup> concordano nell'evidenziare come la prevalenza delle SCA NSTEMI nel tempo sia diventata superiore a quella dello STEMI. Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti, in tutti i registri l'età media, in particolare dei pazienti con SCA NSTEMI, è aumentata nel tempo; anche la quota di soggetti di sesso femminile è analoga e si attesta attorno al 35%. Nel NRMI la percentuale di donne con SCA e in particolare con SCA NSTEMI è significativamente aumentata dal 32% del 1990 al 37% del 2006, del tutto simile al 36% nel BLITZ-3 (dati non pubblicati).

La durata del ricovero per SCA è risultata più lunga nel BLITZ-1 rispetto all'Euro Heart Survey ACS e al GRACE. Questa differenza non sembra attribuibile tanto a un diverso utilizzo della strategia di rivascolarizzazione precoce quanto piuttosto ad un maggiore utilizzo di esami non invasivi per la stratificazione del rischio e ad una minore disponibilità di reparti di degenza cardiologica per cui i pazienti trascorrevano tutto il ricovero in terapia intensiva. In generale da tutti questi registri emerge un profilo di rischio maggiore dei pazienti con SCA NSTEMI rispetto ai pazienti con SCA STEMI, soprattutto per un'età media più elevata e per una maggiore frequenza di comorbidità associate.

Nel registro NRMI c'è un progressivo calo della mortalità ospedaliera per SCA passando dal 10.4% del 1994 al 6.3% del 2006, rimanendo comunque più elevata per lo STEMI rispetto all'infarto NSTEMI<sup>16</sup>. Confrontando lo stesso dato nel BLITZ-1<sup>6</sup> e nel BLITZ-3 (dati non pubblicati), emerge anche in questo caso un calo significativo, dal 7.4% al 3.3%, con valori superiori per lo STEMI.

Nonostante emerga da tutti i registri un miglioramento negli anni nell'approccio terapeutico dei pazienti con SCA, sia in termini di terapia farmacologica che di utilizzo dell'approccio invasivo, è un dato comune quanto la scelta tera-

peutica sia influenzata più dalle caratteristiche logistiche e dalla facilità o meno di accesso al laboratorio di emodinamica che dal profilo di rischio del paziente, rimarcando quindi il divario esistente tra le linee guida e il "mondo reale".

## Le terapie raccomandate

Gli eventi coronarici acuti condividono un meccanismo fisiopatologico comune: l'aterotrombosi, un processo che nasce dalla rottura della placca aterosclerotica, attivazione delle piastrine e sovrapposizione di un trombo, parzialmente o totalmente occludente il vaso coronarico. La terapia delle SCA si basa quindi sui farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti e sulla riperfusione coronarica mediante la PTCA. Negli ultimi 10 anni il trattamento delle SCA ha compiuto importanti passi avanti. Da un lato si sono affacciati sulla scena nuovi farmaci, come il clopidogrel, le eparine a basso peso molecolare, gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, e dall'altro la rivascolarizzazione coronarica mediante PTCA ha trovato un sempre più ampio utilizzo. La Figura 2 mostra la distribuzione per regione delle procedure di PTCA nell'anno 2008 (dati provenienti dalla Società Italiana di Cardiologia Invasiva e dal BLITZ-3).

## La riperfusione coronarica nel paziente con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST: ruolo e modelli organizzativi delle "reti" locali e regionali

La terapia riperfusiva è la componente principale dell'approccio terapeutico nello STEMI in quanto permette la completa ricanalizzazione del vaso ostruito e blocca quindi la progressione del danno miocardico. Per essere efficace deve essere il più rapida e più precoce possibile e si basa sulla PTCA primaria o la trombolisi. La PTCA primaria è superiore rispetto alla fibrinolisi nel ridurre la mortalità precoce,

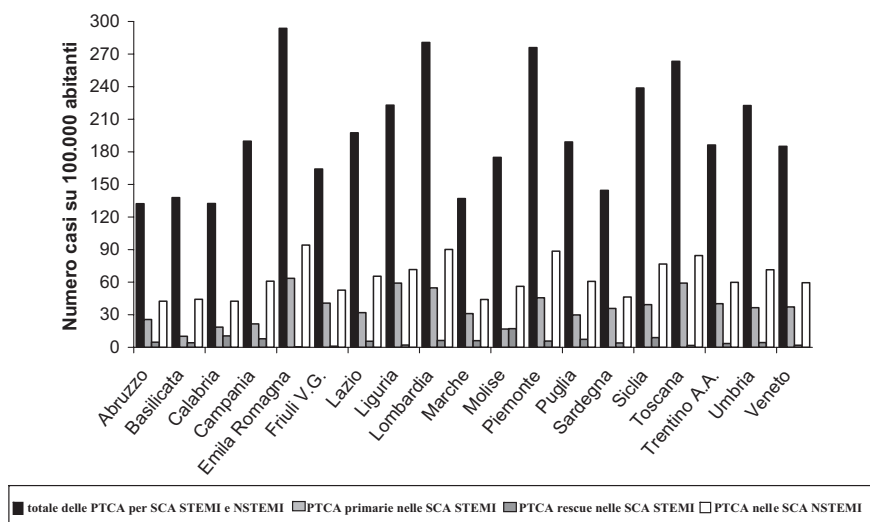


Figura 2. Distribuzione delle angioplastiche coronariche (PTCA) per regione.

Dati provenienti dalla Società Italiana di Cardiologia Invasiva 2008 e dallo studio BLITZ-3.

NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; SCA = sindrome coronarica acuta; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

il reinfarto non fatale, l'ictus e l'ischemia miocardica ricorrente. Questi vantaggi sono secondari ad una maggiore capacità di ristabilire un normale flusso ematico nella coronaria ostruita e di prevenire la riucluzione del vaso colpito. È da considerarsi quindi la terapia riperfusiva di scelta rispetto alla trombolisi quando è eseguita senza ritardi, entro 90 min dall'esordio dei sintomi, e da operatori esperti. Vi sono poi categorie di pazienti con STEMI che sono candidati "imprescindibili" alla PTCA primaria: pazienti in shock cardiogeno, con controindicazione alla trombolisi o quelli in cui quest'ultima è fallita (PTCA di salvataggio)<sup>18</sup>. Nonostante queste evidenze consolidate, la PTCA primaria non è utilizzata in tutti i pazienti con STEMI, fondamentalmente per problemi logistici e per la difficoltà di offrire questo trattamento in modo tempestivo ed efficace. Per cercare di risolvere questo limite si sono sviluppate in Italia, come in altri paesi, le reti interospedaliere *Hub & Spoke*, in cui il Centro *Hub* è l'ospedale di riferimento dotato di laboratorio di emodinamica in cui si esegue la PTCA primaria e i centri *Spoke* sono ospedali periferici non dotati di laboratorio di emodinamica. Tale sistema prevede la costituzione di un'organizzazione territoriale che comprenda un *triage* preospedaliero del paziente e lo sviluppo di un *network* interospedaliero, che coinvolge i medici dell'emergenza-urgenza, delle UTIC e dei laboratori di emodinamica. Lo scopo è di assicurare il trasporto nel minor tempo possibile dei pazienti soccorsi sul territorio o afferiti ai Centri periferici *Spoke*, ai Centri *Hub*, dove è garantito l'accesso in emodinamica per la PTCA primaria h24/24 e 7/7 giorni<sup>19</sup>. In Italia il sistema della rete per la PTCA primaria si è sviluppato a partire dal 2003, con differenze tra regione e regione, dando risultati molto incoraggianti. La Figura 3 mostra la distribuzione nazionale delle UTIC e dei laboratori di emodinamica<sup>20</sup>.

Analizzando i dati del BLITZ-1, quindi in era "pre"-rete per la PTCA primaria, solo il 65% dei pazienti con STEMI riceveva un trattamento riperfusivo, di cui il 77% con trombolisi e il 23% con PTCA primaria. Il 35% dei pazienti invece non è stato sottoposto ad alcun trattamento riperfusivo, nel 56% dei casi per l'arrivo tardivo in ospedale, nel 28% per controindicazioni assolute o relative alla riperfu-

sione e nel 17% per cause non note. Analizzando la distribuzione dei trattamenti riperfusivi in base all'età, è emerso che solo meno di un terzo dei pazienti con più di 75 anni riceveva una terapia riperfusiva, prevalentemente con la trombolisi, contro i due terzi dei pazienti con meno di 55 anni. Non vi era relazione tra l'utilizzo della PTCA primaria, l'età del paziente e il ritardo preospedaliero suggerendo che era la disponibilità o meno *in loco* del laboratorio di emodinamica a condizionare la scelta della PTCA primaria come terapia riperfusiva d'elezione<sup>6</sup>.

Come dimostrato nel CORI e nel GestIMA, la presenza di un *network* efficiente per la PTCA primaria garantisce un più ampio e diffuso utilizzo di tale procedura nei pazienti con STEMI e questo si traduce in una riduzione della mortalità intraospedaliera e a medio termine<sup>9,10</sup>. Nel CORI, passando dal 2002, prima della creazione delle reti in Emilia Romagna, al 2004 in cui la rete è diventata efficace, l'utilizzo della PTCA primaria è passato dal 20% al 65%, il tempo di riperfusione è notevolmente diminuito grazie all'aumento della diagnosi di STEMI in fase preospedaliera e all'efficienza della rete interospedaliera. La percentuale dei pazienti non sottoposti ad alcun trattamento riperfusivo si è significativamente ridotta dal 41.6% al 23.7%. Se si considerano i pazienti ricoverati entro 12h dall'insorgenza dei sintomi la percentuale scende ulteriormente al 10%. Questo si è tradotto in una significativa riduzione della mortalità ospedaliera (17 vs 12.3%,  $p = 0.005$ ) e a 1 anno (23.9 vs 18.8%,  $p = 0.009$ ), e dei principali eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Tuttavia molto si deve ancora fare per implementare ed estendere il sistema delle reti per la PTCA primaria. Infatti, come emerge dagli studi BLITZ e dall'IN-ACS Outcome, un terzo circa dei pazienti con STEMI non riceve alcun trattamento riperfusivo (dati non pubblicati).

### Falsi positivi e falsi negativi nella diagnosi di sindrome coronarica acuta

Alcune patologie cardiache non coronariche e alcune patologie non cardiache possono simulare una SCA per carat-

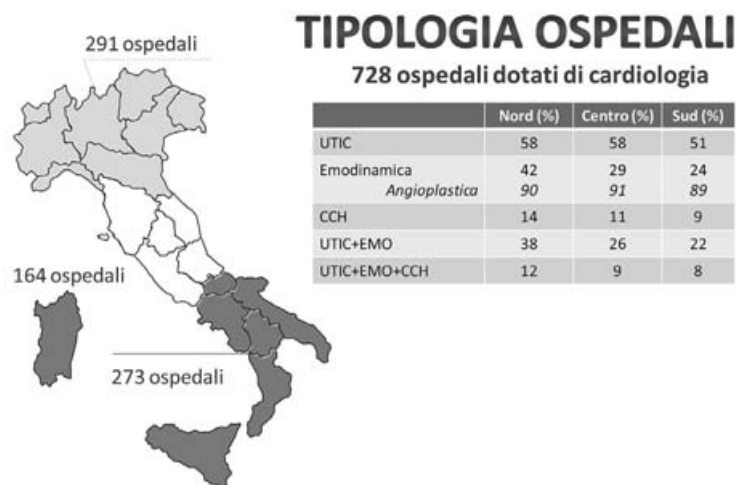


Figura 3. Distribuzione nazionale delle unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC), associate o meno al laboratorio di emodinamica (EMO) e alla Cardiocirurgia (CCH).

Da De Luca et al.<sup>20</sup>, con il permesso dell'Editore.

teristiche elettrocardiografiche del tutto sovrapponibili e per incremento dei marker di necrosi miocardica e questo può portare a scelte terapeutiche errate con conseguenze talora drammatiche. Il problema dei falsi positivi, sia nel caso di STEMI che di infarto NSTEMI, è stato a lungo trascurato. Nei grandi trial e nei registri dedicati all'infarto molto spesso non se ne fa menzione o le informazioni a riguardo sono comunque molto limitate. Nei lavori che descrivono l'organizzazione delle reti per la PTCA primaria la prevalenza di pazienti con diagnosi iniziale di STEMI e successivo riscontro di coronarie indenni o comunque di assenza di *culprit lesion* è dell'ordine del 5-17%, ma nessuno di questi ha preso in considerazione nello specifico il problema dei falsi positivi<sup>21-27</sup>. Solo a partire dal 2007 sono stati pubblicati alcuni lavori dedicati all'analisi sistematica della prevalenza e delle caratteristiche dei falsi positivi per STEMI nell'ambito dei sistemi organizzativi per la PTCA primaria<sup>28-30</sup>.

Anche in Italia i dati relativi a questi pazienti sono pochi. A Bologna abbiamo condotto uno studio sulla prevalenza e le caratteristiche cliniche e strumentali dei falsi positivi per STEMI nell'ambito della rete metropolitana dedicata alla PTCA primaria, in un periodo compreso tra il 2003 e il 2007<sup>31</sup>. La prevalenza di pazienti con diagnosi diversa da STEMI con *culprit lesion* è del 7%, di cui il 3% sono falsi positivi, il 2% STEMI a coronarie indenni, l'1.5% ha una coronaropatia cronica senza *culprit lesion*, lo 0.5% una sindrome takotsubo. Il gruppo dei falsi positivi comprende un ampio spettro di diagnosi finali (mio-pericardite, ripolarizzazione precoce, patologia gastrointestinale, ipertrofia ventricolare sinistra, cardiomiopatia ipertrofica, sindrome di Brugada, dissezione aortica). Rispetto ai veri STEMI, i falsi positivi hanno un'età inferiore e una sede più frequentemente anteriore del sopraslivellamento, che ha più spesso un aspetto concavo. Il percorso del paziente (attivazione del laboratorio di emodinamica *on route* da parte del personale del 118 vs attivazione da parte del personale del reparto di emergenza) non ha influenzato la prevalenza dei falsi positivi. La popolazione di pazienti con aspetto elettrocardiografico di sopraslivellamento del tratto ST nasconde in realtà un'ampia gamma di quadri clinici e un ampio ventaglio di diagnosi. Dall'analisi complessiva di questi dati preliminari e di quelli disponibili in letteratura, emerge una prevalenza di diagnosi diversa da STEMI con *culprit lesion* che va dal 5% al 14%. Questo appare un "prezzo accettabile" da pagare a fronte di un sistema che garantisce un trattamento di riperfusione in tempi rapidi e riduce significativamente la morbilità e la mortalità dei pazienti con STEMI. La consapevolezza di tale fenomeno può contribuire ad ottimizzare i modelli organizzativi delle reti dedicate alla gestione dell'infarto miocardico acuto.

Altro problema sicuramente sottostimato è quello dei falsi negativi. Se è vero che le alterazioni ischemiche all'ECG sono parte integrante e fondamentale del *work-up* diagnostico e della gestione terapeutica delle SCA, tuttavia un tracciato elettrocardiografico "normale" o con minime alterazioni in un paziente con un quadro suggestivo per infarto miocardico non deve far escludere una diagnosi di necrosi miocardica. Il mancato riconoscimento di un infarto miocardico comporta il mancato trattamento adeguato ed efficace. L'ECG iniziale normale è spesso il fatto-

re di rischio più frequente per una mancata diagnosi di infarto miocardico acuto e comporta una dimissione erronea di tali pazienti dal reparto di emergenza, con una mortalità a 30 giorni del 10.5%<sup>32</sup>. Nel BLITZ-1 il 22% dei pazienti aveva alterazioni solo minori dell'ECG all'esordio, nel BLITZ-2 il 15% aveva un ECG normale<sup>6,7</sup>.

## L'identificazione dell'alto rischio e l'approccio invasivo precoce nelle sindromi coronariche senza sopraslivellamento del tratto ST

Mentre nello STEMI l'approccio invasivo in emergenza è quello indicato nella maggior parte dei casi, nelle SCA NSTEMI la scelta della strategia terapeutica è più articolata (strategia riperfusiva, con coronarografia in emergenza o in urgenza entro 72h, vs strategia conservativa) e si basa essenzialmente su un'attenta stratificazione prognostica del paziente. L'approccio ideale al paziente con NSTEMI è stato a lungo oggetto di dibattito. I primi trial clinici che hanno confrontato l'approccio invasivo e conservativo non hanno mostrato una superiorità della strategia invasiva, che è invece emersa da studi più recenti. Tale discrepanza è in parte giustificabile con il contributo offerto dalle moderne terapie farmacologiche, come le eparine a basso peso molecolare e gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa. È ormai da tutti riconosciuto come il trattamento ottimale, terapia farmacologica e di rivascularizzazione, debba essere "personalizzato" nel singolo paziente, soppesando il rischio di eventi ischemici e il rischio di complicanze correlate al trattamento stesso, in particolare il rischio emorragico. Pertanto sono stati elaborati diversi *score* per la stratificazione del rischio di eventi ischemici, come il TIMI *risk score* e il GRACE *score*<sup>33,34</sup>. Come dimostrato nel recente studio TIMACS, la strategia invasiva precoce ha ridotto la mortalità, l'infarto e l'ictus solo nei pazienti che, in base al GRACE *score*, erano ad altissimo rischio di eventi<sup>35</sup>. In linea generale la coronarografia in emergenza è da riservare ai soggetti ad altissimo rischio per la presenza di angor persistente, ricorrente o refrattario alla terapia, segni di scompenso cardiaco o di instabilità emodinamica, aritmie ventricolari maggiori. La coronarografia entro 72h ma preferibilmente entro le 24h va effettuata invece nei pazienti con GRACE *score* >140, con tre o più variabili di rischio tra età >75 anni, classe Killip >1, diabete mellito, pressione arteriosa sistolica <100 mmHg, incremento della troponina. In tutti gli altri casi la coronarografia è indicata entro le 72h. Un approccio conservativo passa invece attraverso una stratificazione non invasiva del rischio ischemico<sup>1,36</sup>. Tuttavia i dati dei registri e degli studi evidenziano come la scelta della strategia terapeutica è guidata spesso più dalle caratteristiche logistiche e organizzative in cui il paziente si viene a trovare piuttosto che dal profilo di rischio dello stesso. Già nel registro EARISA (1996) si era evidenziato come la metà dei pazienti con angina instabile veniva ricoverata negli ospedali non dotati di laboratorio di emodinamica ed erano generalmente più anziani. La scelta della strategia invasiva era condizionata non dal profilo di rischio del paziente ma dalle caratteristiche logistiche<sup>11</sup>. Nel R.OS.A.I.-2 (2002) il 64% dei pazienti veniva sottoposto ad uno studio coronarografico entro 48h dal ricovero, mentre nei restanti casi il tempo intermedio tra il ricovero e la co-

ronarografia era di 10.5 giorni. Le uniche variabili indipendenti correlate con la strategia invasiva erano l'età <75 anni, la storia di cardiopatia ischemica e il ricovero in un ospedale dotato di emodinamica. Tuttavia l'approccio conservativo nei pazienti con età >75 anni era un fattore predittivo indipendente di morte, infarto miocardico o ictus a 30 giorni. Anche la scelta della terapia farmacologica era condizionata dall'età del paziente e dal tipo di strategia utilizzata. L'utilizzo degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa era significativamente più frequente nei pazienti di età <70 anni, in coloro che erano sottoposti ad una strategia invasiva, che avevano un sottoslivellamento del tratto ST e che avevano un TIMI *risk score* elevato. Anche il clopidogrel veniva utilizzato di più nei pazienti giovani e in coloro che venivano sottoposti a coronarografia, mentre non vi era differenza in relazione alla presenza o meno di sottoslivellamento del tratto ST e al profilo di rischio<sup>12</sup>. Nello studio BLITZ-2 il 45% dei pazienti con NSTEMI veniva trattato con strategia conservativa e il 55% con strategia invasiva. Negli ospedali con laboratorio di emodinamica i pazienti sottoposti a strategia invasiva erano il 74% vs il 26% trattati conservativamente, negli ospedali senza laboratorio di emodinamica i valori corrispondenti erano del 36 vs 64%, rispettivamente. Il profilo di rischio ancora una volta non condizionava la scelta: i pazienti classificati ad elevato rischio secondo i criteri del TIMI *risk score* erano l'80% della popolazione, ma solo il 25% veniva trasferito presso il laboratorio di emodinamica per la coronarografia. In particolare gli anziani, i pazienti diabetici e quelli con insufficienza renale venivano più frequentemente trattati con strategia conservativa e la scelta era influenzata soprattutto dalla presenza nell'ospedale del laboratorio di emodinamica. Inoltre il tempo trascorso tra il ricovero e la coronarografia era nettamente superiore per quei pazienti ricoverati in ospedali non dotati di emodinamica e questo si traduceva in una maggior incidenza di eventi ischemici precoci che tendevano a concentrarsi nelle prime 48h. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, i dati mostrano un sottoutilizzo degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, soprattutto nei pazienti diabetici<sup>7</sup>. Nell'IN-ACS Outcome il 75% dei pazienti con SCA NSTEMI è stato sottoposto a studio coronarografico, solo il 25% riceveva una PTCA entro le prime 48h dal ricovero. Solo il 22% dei pazienti veniva trattato con gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (dati non pubblicati).

Tutte queste evidenze indicano come vi sia un uso improprio delle risorse con un *overtreatment* dei pazienti a basso rischio e un *undertreatment* di quelli ad alto rischio. Le differenze tra le indicazioni delle linee guida e quanto osservato nella pratica clinica può essere in parte imputabile al diverso profilo di rischio dei pazienti dei trial rispetto a quello dei soggetti seguiti nel "mondo reale". In generale i pazienti arruolati nei registri hanno un profilo di rischio superiore a quello dei pazienti arruolati nei trial clinici. In particolare gli anziani, che sono per definizione ad alto rischio, sono raramente inclusi nei trial clinici. In tal senso l'inquadramento diagnostico-terapeutico nella pratica clinica quotidiana di un paziente con multiple comorbidità e ad alto rischio può essere difficoltoso e non sempre riconducibile agli schemi delle linee guida. La discrepanza tra le linee guida e la loro applicazione nella pratica quotidiana riguarda spesso anche la fase post-acute delle SCA,

frutto anche del fatto che negli ultimi anni la maggior parte delle risorse e degli sforzi si sono concentrati sulla fase acuta di questa patologia<sup>37</sup>.

Vi è sempre maggior accordo quindi sulla necessità di delineare percorsi clinico-assistenziali per i pazienti con SCA NSTEMI all'interno di uno stesso ospedale e tra ospedali periferici e ospedali di terzo livello. A tale fine è stato stilato il documento ANMCO-SIMEU sul percorso del paziente con dolore toracico<sup>38</sup>. Lo scopo è quello di porre una diagnosi iniziale nel minor tempo possibile, ricoverare i pazienti a rischio medio-elevato nelle UTIC, istituire i trattamenti raccomandati dalle linee guida e permettere ai pazienti a rischio più elevato di accedere alla coronarografia nel minor tempo possibile mediante il trasferimento negli ospedali di riferimento, utilizzando la rete per la PTCA primaria nello STEMI.

### La terapia antitrombotica nelle sindromi coronariche acute: il difficile equilibrio tra rischio ischemico e rischio emorragico

Il trattamento delle SCA si è inizialmente concentrato sulla riduzione degli eventi ischemici, attraverso l'utilizzo di farmaci antitrombotici e della riperfusione coronarica. Spesso l'efficacia della terapia è proporzionale al rischio emorragico, soprattutto per la somministrazione contemporanea di più farmaci antitrombotici con i quali si può facilmente incorrere nel sovradosaggio. Nel registro CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines), circa il 42% dei pazienti con SCA NSTEMI ha ricevuto una dose eccessiva di almeno un farmaco antitrombotico utilizzato e gli errori di dosaggio si sono verificati nei pazienti a più alto rischio emorragico e cioè quelli con insufficienza renale, le donne e gli anziani<sup>39</sup>. Quindi la scelta terapeutica deve essere guidata da un'attenta stratificazione nel singolo paziente non solo del rischio ischemico ma anche di quello emorragico. I sanguinamenti maggiori si accompagnano a una prognosi infausta, incrementando il rischio di morte a 30 giorni di almeno 4 volte, il rischio di reinfarto di 5 volte e di ictus di 3 volte<sup>40-42</sup>. Come dimostrato nel registro GRACE anche la mortalità intraospedaliera è sensibilmente più alta nei pazienti con sanguinamento maggiore, spiegabile con diversi fattori correlati all'evento emorragico: le conseguenze emodinamiche sfavorevoli, lo stato proinfiammatorio e protrombotico, il ricorso alle trasfusioni di sangue e soprattutto la necessità di interrompere la terapia antitrombotica che determina un *rebound* protrombotico e quindi un aumento considerevole degli eventi ischemici<sup>43-45</sup>. Recentemente è stato elaborato uno *score* di valutazione del rischio emorragico a breve termine, il CRUSADE *bleeding score*, nei pazienti ricoverati per infarto NSTEMI<sup>46</sup>. Sono state prese in considerazione 8 variabili: l'ematokrito, la *clearance* della creatinina, la frequenza cardiaca, il sesso, la presenza di scompenso all'esordio, la pregressa vasculopatia, il diabete mellito, la pressione sistolica. Tale *score* si è dimostrato efficace nel predire il rischio indipendentemente dal tipo di trattamento, invasivo o conservativo.

Nel BLITZ-2 l'incidenza di emorragie maggiori è stata dell'1.3% e minori dell'1.5%, nel BLITZ-3 la necessità di ri-

correre alle trasfusioni è stata del 3% per i pazienti con SCA STEMI e del 4% per i pazienti con SCA NSTEMI (dati non pubblicati). Sono sicuramente fattori predittivi di elevato rischio emorragico l'uso combinato di diversi farmaci anti-trombotici, la dose elevata e la lunga durata del trattamento, la sostituzione di un farmaco antitrombotico con un altro, l'età avanzata, il sesso femminile, l'insufficienza renale, l'anemia, l'utilizzo degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, la procedura di angioplastica<sup>7</sup>. Nell'IN-ACS Outcome l'incidenza di emorragie è stata del 3% a 30 giorni e del 3.7% a 1 anno, con percentuali maggiori nei pazienti con STEMI rispetto all'infarto NSTEMI (dati non pubblicati).

Un importante contributo giunge anche dal trial TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) che ha confrontato il prasugrel, un nuovo farmaco tienopiridinico, e il clopidogrel nei pazienti con SCA<sup>47</sup>. Il prasugrel si è dimostrato più efficace del clopidogrel nel ridurre gli eventi ischemici, tuttavia si associava ad un aumento degli eventi emorragici anche fatali. Da un'analisi *post-hoc* dei dati è emerso che vi erano delle categorie particolarmente a rischio di sanguinamenti: i pazienti con pregresso evento cerebrovascolare, con età >75 anni e i pazienti con un peso corporeo <60 kg. Analizzando separatamente i pazienti con STEMI sottoposti a PTCA, il prasugrel ha confermato la superiorità rispetto al clopidogrel nel ridurre gli eventi ischemici senza però incrementare il rischio emorragico. Questo dato non è di univoca interpretazione. Una spiegazione data dagli autori è che la popolazione con STEMI comprendeva soggetti mediamente più giovani, con una percentuale inferiore di donne e di diabetici<sup>48</sup>.

Nel BLITZ-3 i pazienti con SCA sottoposti a PTCA erano il 43% della popolazione esaminata, di questi il 29% aveva un'età >75 anni e il 3.8% aveva avuto un pregresso attacco ischemico transitorio/ictus (dati non pubblicati). Nell'IN-ACS Outcome tali percentuali sono analoghe, 28% e 5% rispettivamente; il valore del peso corporeo era disponibile nel 91% dei pazienti sottoposti a PTCA e di questi l'8% pesava <60 kg (dati non pubblicati).

## Conclusioni

Anche in Italia le SCA NSTEMI sono in progressivo aumento con una frequenza quasi doppia rispetto agli STEMI. La prognosi a breve termine è migliore nelle SCA NSTEMI, tuttavia colpendo pazienti con un profilo di rischio maggiore determinano una mortalità e morbilità a lungo termine più elevata. Le reti per la PTCA primaria nello STEMI si sono dimostrate efficaci nell'incrementare la quota di pazienti sottoposti a terapia ripercussiva in tempi brevi, con una riduzione della mortalità e degli eventi. Quindi è necessario promuovere lo sviluppo e l'implementazione di questo modello *Hub & Spoke* ad ampio spettro.

La stratificazione del rischio ischemico ed emorragico nel singolo paziente è fondamentale nelle SCA NSTEMI, da un lato per garantire una terapia farmacologica aggressiva e invasiva precoce nei pazienti ad alto rischio ischemico e dall'altro per prevenire i sanguinamenti e i conseguenti effetti negativi nei pazienti ad alto rischio emorragico. La scelta della terapia è più spesso condizionata dall'età del pazien-

te e dalla sede del trattamento piuttosto che dal profilo di rischio, per cui vi sono categorie ancora non trattate adeguatamente, in particolare le donne, gli anziani, i diabetici e i pazienti con insufficienza renale cronica. La conoscenza dell'epidemiologia, delle caratteristiche demografiche e del profilo di rischio dei pazienti con SCA ricoverati in UTIC/Cardiologia è fondamentale per programmare il fabbisogno di risorse invasive e per indirizzare le scelte della terapia antitrombotica, in considerazione del rischio emorragico e degli approcci farmacologici più aggressivi.

## Riassunto

Le sindromi coronariche acute (SCA) sono la principale causa di mortalità nel mondo occidentale e determinano un'elevata morbilità. Lo scopo di questa rassegna è descrivere l'epidemiologia delle SCA nella realtà italiana, attraverso dati amministrativi, registri e studi di popolazione. La prevalenza dei pazienti con infarto miocardico acuto senza sopralivellamento del tratto ST (NSTEMI) è aumentata rispetto a quelli con infarto con sopralivellamento del tratto ST (STEMI). Il 30% dei pazienti con SCA sono di sesso femminile, un terzo ha un'età >75 anni, un quarto è affetto da diabete. I pazienti con NSTEMI hanno un profilo di rischio più elevato rispetto a quelli con STEMI. La mortalità delle SCA è calata negli ultimi 10 anni grazie alle nuove strategie terapeutiche.

Si stanno sviluppando delle reti tra ospedali di riferimento e periferici per garantire l'accesso all'angioplastica coronarica primaria a tutti i pazienti con STEMI. Le prime esperienze mostrano un significativo aumento dei pazienti sottoposti a terapia ripercussiva coronarica e una riduzione della mortalità e morbilità. La gestione dei pazienti con NSTEMI, basata sulla terapia antitrombotica e sull'angioplastica coronarica, è condizionata dalla disponibilità delle risorse piuttosto che dal profilo di rischio. La riduzione degli eventi ischemici si associa spesso ad un aumento degli eventi emorragici. È quindi indispensabile un bilancio tra rischio ischemico ed emorragico nel singolo paziente.

*Parole chiave:* Angioplastica coronarica; Epidemiologia; Infarto miocardico; Sindromi coronariche acute.

## Bibliografia

1. Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso: **Sindromi coronariche acute senza sopralivellamento del tratto ST.** *G Ital Cardiol* 2009; 10 (Suppl 1-6): 55-245. **Importante documento sull'appropriata gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento del tratto ST.**
2. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570-84.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
4. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-35.
5. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1384-8.
6. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al; BLITZ Investigators. **Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study.** *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29. **Primo studio di popolazione sull'epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia.**

7. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al; 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.
8. Olivari Z, Di Pede F, Schievano E, et al; Ricercatori del Registro VENERE. Epidemiologia ospedaliera dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST ed applicabilità dell'angioplastica primaria nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE (VENEto acute myocardial infarction REgistry). *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 6):575-645.
9. Oltrona L, Mafrici A, Marzegalli M, et al; Partecipanti allo Studio GestIMA e Sezione Regionale Lombarda dell'ANMCO e della SIC. La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA). *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 489-97.
10. Saia F, Marrozzini C, Ortolani P, et al. Optimisation of therapeutic strategies for ST-segment elevation acute myocardial infarction: the impact of a territorial network on reperfusion therapy and mortality. *Heart* 2009; 95: 370-6.
11. Maggioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, et al; EARISA Investigators. Epidemiologic study of use of resources in patients with unstable angina: the EARISA registry. *Am Heart J* 2000; 140: 253-63.
12. The Registro Osservazionale Angina Instabile (R.O.S.A.I.-2) Investigators. Treatment modalities of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the real world. Results of the prospective R.O.S.A.I.-2 registry. *Ital Heart J* 2003; 4: 782-90.
13. <http://www.cuore.iss.it/indicatori/indicatori.asp>.
14. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Aronow P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
15. 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.
16. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008; 156: 1026-34.
17. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1414-24.  
**Analisi dei dati del registro GRACE sulla discrepanza tra le linee guida e i dati del "mondo reale".**
18. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
19. Federazione Italiana di Cardiologia; Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Documento di Consenso: La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 6): 55-265.  
**Primo importante documento sull'organizzazione delle reti italiane per l'infarto miocardico acuto.**
20. De Luca L, Lucci D, Bovenzi F, Perrone Filardi P, Santoro G, Schweiger C. 5° Censimento delle strutture cardiologiche in Italia. Federazione Italiana di Cardiologia - Anno 2005. *G Ital Cardiol* 2008; 5 (Suppl 1 al n 5): 55-835.
21. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005; 26: 770-7.
22. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007; 116: 729-36.
23. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 721-8.
24. Khot UN, Johnson ML, Ramsey C, et al. Emergency department physician activation of the catheterization laboratory and immediate transfer to an immediately available catheterization laboratory reduce door-to-balloon time in ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 67-76.
25. Jollis JG, Roettig ML, Aluko AO, et al; RACE Investigators. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298: 2371-80.
26. Sejersten M, Sillesen M, Hansen PR, et al. Effect on treatment delay of prehospital teletransmission of 12-lead electrocardiogram to a cardiologist for immediate triage and direct referral of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 101: 941-6.
27. Dorsch MF, Greenwood JP, Priestley C, et al. Direct ambulance admission to the cardiac catheterization laboratory significantly reduces door-to-balloon times in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008; 155: 1054-8.
28. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, et al. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298: 2754-60.
29. Prasad SB, Richards DA, Sadick N, Ong AT, Kooror P. Clinical and electrocardiographic correlates of normal coronary angiography in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 102: 155-9.
30. Youngquist ST, Shah AP, Niemann JT, Kaji AH, French WJ. A comparison of door-to-balloon times and false-positive activations between emergency department and out-of-hospital activation of the coronary catheterization team. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 784-7.
31. Perugini E, Di Diodoro L, Casella G, et al. I falsi positivi per STEMI nelle reti metropolitane per l'angioplastica primaria: implicazioni cliniche e organizzative [abstract]. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 2 al n 5): 255.
32. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-70.
33. Antman EM, Cohen M, Bernik 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.
34. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-33.
35. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165-75.  
**Trial di confronto tra una strategia invasiva precoce e tardiva nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST. L'approccio precoce è superiore solo nei pazienti ad alto rischio.**
36. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-seg-

- ment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
37. Casella G, Greco C, Maggioni AP, Di Pasquale G. La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida? *G Ital Cardiol* 2006; 7: 176-85.
  38. Ottani F, Binetti N, Casagrande I, et al; Commissione congiunta ANMCO-SIMEU. Percorso di valutazione del dolore toracico. Valutazione dei requisiti di base per l'implementazione negli ospedali italiani. *G Ital Cardiol* 2009; 10: 46-63.
  39. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al; CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-16.
  40. Bassand JP. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Heart* 2008; 94: 661-6.
  41. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-204.
  42. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200-6.
  43. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-23.
  44. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
  45. Doyle BJ, Rihal CS, Gattineau DA, Holmes DR Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2019-27.
  46. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. **Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation 2009; 119: 1873-82.**  
**Importante score di stratificazione del rischio emorragico nei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST, che prende in considerazione le caratteristiche cliniche, le modalità di presentazione e i dati laboratoristici.**
  47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
  48. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.