


















**Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA)
Consensus-Based sulla Diagnosi e Cura
delle Sindromi Coronariche Acute**

	ANMCO ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI CAPOFILA - COORDINAMENTO
	AIAC ASSOCIAZIONE ITALIANA ARITMOLOGIA E CARDIORITMO
	AICPR ASSOCIAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA CLINICA PREVENTIVA E RIABILITATIVA
	AITEFEP ASSOCIAZIONE ITALIANA TECNICI DELLA FISIOPATOLOGIA CARDIOCIRCOLATORIA E PERFUSIONE CARDIOVASCOLARE
	ANCE CARDIOLOGIA ITALIANA DEL TERRITORIO - ETS
	ANIARTI ASSOCIAZIONE NAZIONALE INFERMIERI DI AREA CRITICA
	ARCA ASSOCIAZIONI REGIONALI CARDIOLOGI AMBULATORIALI
	CNAI CONSOCIAZIONE NAZIONALE ASSOCIAZIONI INFERMIERE/I
	CONACUORE COORDINAMENTO NAZIONALE ASSOCIAZIONI DEL CUORE
	FADOI FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI
	GISEG GRUPPO ITALIANO SALUTE E GENERE
	H&CR HOSPITAL & CLINICAL RISK MANAGER
	IARR ITALIAN ACADEMY OF RESCUE AND RESUSCITATION
	IRC ITALIAN RESUSCITATION COUNCIL
	ITACARE-P ITALIAN ALLIANCE FOR CARDIOVASCULAR REHABILITATION AND PREVENTION
	SIARTI SOCIETÀ ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA, RIANIMAZIONE E TERAPIA INTENSIVA
	SIC SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA

	SICCH SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA CARDIACA
	SICI GISE SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA
	SICOA SOCIETÀ ITALIANA CARDIOLOGIA OSPEDALITA' ACCREDITATA ETS
	SIECVI SOCIETÀ ITALIANA DI ECOCARDIOGRAFIA E CARDIOVASCULAR IMAGING
	SIGeRIS SOCIETÀ ITALIANA GESTORI DEL RISCHIO IN SANITÀ
	SIIA SOCIETÀ ITALIANA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA LEGA ITALIANA CONTRO L'IPERTENSIONE ARTERIOSA
	SIMEU SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA DI EMERGENZA ED URGENZA
	SIMG SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE
	SIMI SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA INTERNA
	SIN SOCIETÀ ITALIANA NEFROLOGIA
	SIPREC SOCIETÀ ITALIANA PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE
	SIRM SOCIETÀ ITALIANA DI RADIOLOGIA MEDICA E INTERVENTISTICA
	SIS 118 SOCIETÀ ITALIANA SISTEMA 118
	SISA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI
	Siset SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI
	SIT SOCIETÀ ITALIANA DI TELEMEDICINA
	SNAMID SOCIETÀ NAZIONALE MEDICA INTERDISCIPLINARE CURE PRIMARIE

Chair: Dott. Leonardo De Luca – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - ANMCO

Co-Chair: Dott. Fabrizio Oliva – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - ANMCO

Comitato Tecnico-Scientifico

Dott. Leonardo Bolognese - SICI-GISE

Prof. Paolo Calabrò - SICI-GISE

Dott.ssa Raffaella Capuano - ANIARTI

Prof. Alberico Luigi Catapano - SISA

Dott. Giuseppe Ciancamerla - CONACUORE

Dott. Daniele Ciofi - CNAI

Prof. Furio Colivicchi - ANMCO

Dott. Mario Crisci - ARCA

Dott. Cesare De Gregorio - ANCE

Dott. Antonio De Pascalis - SIN

Prof. Francesco Dentali - FADOI

Dott. Gabriele Ferrante - IARR

Dott. Alberto Firenze - H&CRM

Prof. Antonio Vittorino Gaddi - SIT

Prof. Gian Franco Gensini - ANMCO

Dott. Niccolò Brenno Grieco - IRC

Dott. Massimo Grimaldi - ANMCO

Dott. Primiano Iannone - SIMI

Prof. Ciro Indolfi - SIC

Dott. Guido Ligabue - SIRM

Dott.ssa Futura Limongelli - SNAMID

Dott. Francesco Limonti - ANIARTI

Dott. Aldo Pietro Maggioni - ANMCO

Dott. Mario Mallardo - AICPR

Prof.ssa Marcucci Rossella - Siset

Dott.ssa Ornella Mazzearella - CNAI

Prof.ssa Maria Grazia Modena - SIT

Dott.ssa Antonella Maurizia Moreo - SIECVI

Dott.ssa Anna Maria Moretti - GISEG

Dott.ssa Marina Mottola - IARR

Dott.ssa Maria Lorenza Muiesan - SIIA

Dott. Gian Francesco Mureddu - ITACARE-P

Dott. Andrea Nappi - SIGERIS

Prof. Domenico Paparella - SICCH

Prof. Alessandro Parolari - SICCH
Prof. Pasquale Perrone Filardi - SIC
Dott. Roberto Pieralli - SIS 118
Prof.ssa Cecilia Politi - GISeG
Prof. Italo Porto - SIC
Dott. Francesco Rocco Pugliese - SIMEU
Dott. Santi Maurizio Raineri - SIAARTI
Dott. Damiano Regazzoli Lancini - SICOA
Dott. Filippo Sanna - SIS 118
Dott. Angelo Silverio - SICOA
Dott.ssa Concetta Sticozzi - AITEFEP
Dott. Sakis Themistoclakis - AIAC
Prof.ssa Serafina Valente - ANMCO
Dott. Simone Vanni - SIMEU
Prof. Massimo Volpe - SIPREC
Dott. Andrea Zanchè - SIMG

Esperti Esterni al CTS

Prof. Stefano De Servi (Pavia)
Dott. Giuseppe Di Pasquale (Bologna)
Dott. Giulio Guagliumi (Milano)
Dott.ssa Maddalena Lettino (Monza)
Dott. Giuseppe Musumeci (Torino)
Dott. Alessandro Navazio (Reggio Emilia)
Dott. Filippo Ottani (Rimini)
Dott.ssa Roberta Rossini (Cuneo)
Dott.ssa Alice Sacco (Milano)
Dott. Stefano Savonitto (Lecco)
Dott. Paolo Trambaiolo (Roma)

Revisori

Dott. Gianni Casella (Bologna)
Dott. Zoran Olivari (Treviso)

INDICE

Lista delle abbreviazioni	7
Premessa	9
Epidemiologia delle SCA	9
Scelta dello sviluppo di RBPCA tramite Conferenza di Consenso	11
Utilizzatori Target	12
Popolazione Target	12
Costituzione del Comitato Tecnico-Scientifico	12
Fasi Preliminari alla Conferenza di Consenso	13
Tematiche e quesiti oggetto di discussione durante la Conferenza di Consenso	13
La Conferenza di Consenso	15
Fasi successive alla Conferenza di Consenso	17
Aggiornamento e diffusione delle raccomandazioni	17
Sintesi delle Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale	18
Razionale del quesito 1, relative raccomandazioni ed esito della votazione	20
Razionale del quesito 2, relative raccomandazioni ed esito della votazione	23
Razionale del quesito 3, relative raccomandazioni ed esito della votazione	25
Razionale del quesito 4, relative raccomandazioni ed esito della votazione	27
Razionale del quesito 5, relative raccomandazioni ed esito della votazione	29
Razionale del quesito 6, relative raccomandazioni ed esito della votazione	31
Razionale del quesito 7, relative raccomandazioni ed esito della votazione	33
Razionale del quesito 8, relative raccomandazioni ed esito della votazione	35
Razionale del quesito 9, relative raccomandazioni ed esito della votazione	37
Razionale del quesito 10, relative raccomandazioni ed esito della votazione	38
Razionale del quesito 11, relative raccomandazioni ed esito della votazione	41
Razionale del quesito 12, relative raccomandazioni ed esito della votazione	43
Razionale del quesito 13, relative raccomandazioni ed esito della votazione	45
Razionale del quesito 14, relative raccomandazioni ed esito della votazione	47
Razionale del quesito 15, relative raccomandazioni ed esito della votazione	49
Razionale del quesito 16, relative raccomandazioni ed esito della votazione	51
Bibliografia	53

Lista delle abbreviazioni

ACCOAST: A Comparison of Prasugrel at PCI and Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction

ANMCO: Associazione Nazionale Cardiologi Ospedalieri

ASA: acido acetilsalicilico

CABG: by-pass aorto-coronarico

CATCH: Cardiac CT in Acute Chest Pain

CNCG: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure

CdR: Classe di Raccomandazione

CFS: Clinical Frailty Scale

CMR: risonanza magnetica nucleare

COACT: Coronary Angiography After Cardiac Arrest Trial

COMPLETE-NSTEMI: Complete Revascularization Versus Culprit Lesion Only PCI in Patients With NSTEMI and Multivessel Disease

CREDO: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

CTCA: TAC coronarica

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

CULPRIT-SHOCK: Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock

CURE: Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events

DAPT: doppia terapia antiaggregante

DISCO: Direct or Subacute Coronary Angiography in Out-of-Hospital Cardiac Arrest

ECG: elettrocardiogramma

EYESHOT: EmPloyED antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalized in iTalian cardiac care units

ESC: European Society of Cardiology

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

hs-cTn: troponina ad alta sensibilità

IFC: Italian Federation of Cardiology

IMA: infarto miocardico acuto

ISS: Istituto Superiore di Sanità

IVUS: Intravascular Ultrasound

FIRE: Functional-pathophysiology guided coronary intervention In Revascularization of Elderly patients

LdE: Livello di Evidenza

LG: Linee guida

MINOCA: infarto miocardico senza coronaropatia ostruttiva

MOSCA-FRAIL: Management Of Suspected Coronary Artery Disease in FRAIL Elderly Patients

MVD: malattia coronarica multivasale

NSTEMI: infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST

OAT: Occluded Artery Trial

OCT: Optical Coherence Tomography

OHCA: arresto cardiaco extra-ospedaliero

OMI: Occlusion myocardial infarction

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

PCI: angioplastica coronarica percutanea

POCUS: point-of-care ultrasound

RAPID-CTCA: Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CTCA

RBPCA: Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale

ROSC: Ripresa Spontanea dell'Attività Circolatoria

SCA: Sindromi coronariche acute

SENIOR RITA: Older Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Randomized Interventional Treatment

SMILE: Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention

STEMI: infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST

STREAM: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TOMAHAWK: Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation

UTIC: Unità di Terapia Intensiva Cardiologica

Premessa

Il Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNCG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) promuove lo sviluppo di strumenti di supporto decisionale finalizzati a migliorare l'appropriatezza, la sicurezza e la qualità dell'assistenza sanitaria, in coerenza con quanto previsto dall'art. 5, comma 1, della Legge 8 marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli-Bianco). Nell'ambito delle attività di sviluppo di linee guida nazionali di riferimento, il CNCG, con comunicazione formale del 6 maggio 2024, ha identificato l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) quale soggetto promotore per la stesura della Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) sulla diagnosi e la cura delle sindromi coronariche acute (SCA).

Le SCA costituiscono un'area di elevata rilevanza clinica, epidemiologica e organizzativa, caratterizzata da un'evoluzione continua delle conoscenze scientifiche e da una significativa variabilità nella pratica clinica¹⁻⁶. Nonostante la disponibilità di linee guida internazionali, permangono numerosi ambiti decisionali nei quali le evidenze risultano incomplete, contrastanti o di difficile applicazione nei diversi contesti assistenziali, rendendo necessario un supporto decisionale integrativo e contestualizzato.

Epidemiologia delle SCA

Le malattie cardiovascolari, di cui le SCA rappresentano una delle principali manifestazioni acute, con circa 7 milioni di casi all'anno nel mondo e 135.000 nel nostro Paese, rappresentano la prima causa di morte a livello globale^{4,5,7-11}. Secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa 18 milioni di persone muoiono ogni anno per malattie cardiovascolari, pari a circa 31% di tutti i decessi globali, e l'85% di queste morti è attribuibile a infarto miocardico acuto (IMA) e ictus ischemico⁷.

Analogamente, in Italia, la cardiopatia ischemica è responsabile di una quota significativa di decessi totali, con un contributo stimato di circa l'11% di tutte gli eventi fatali ed incidenze maggiori nei maschi rispetto alle femmine¹². Dati di registri italiani hanno documentato che l'evoluzione delle strategie terapeutiche e l'implementazione delle reti per la riperfusione dell'IMA hanno determinato un declino della mortalità ospedaliera e a breve termine negli ultimi decenni, sebbene persista un onere significativo in termini di eventi ischemici e complicanze a lungo termine^{8,10-21}. I medesimi dati tuttavia suggeriscono che perdurano significative variabilità inter- ed intra-regionali nella gestione clinica delle SCA lungo l'intero percorso di cura.

Le SCA rappresentano un gruppo di condizioni cliniche caratterizzate da ischemia miocardica acuta dovuta a una riduzione improvvisa e significativa del flusso sanguigno coronarico, generalmente secondaria a rottura o erosione di una placca aterosclerotica e formazione di trombo endoluminale¹⁻⁵. Da un punto di vista clinico, le SCA si dividono in due grandi sottotipi, ovvero l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) e l'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). La distinzione precoce tra STEMI e NSTEMI, intesa come diagnosi di lavoro, rappresenta un passaggio cruciale nel percorso diagnostico-terapeutico delle SCA, con implicazioni cliniche, prognostiche e organizzative sostanzialmente differenti¹⁻³. Tale differenziazione, infatti, basata principalmente sull'elettrocardiogramma (ECG) iniziale, condiziona in modo determinante la tempistica, il setting assistenziale e le strategie terapeutiche. L'approccio clinico ottimale alle SCA richiede una stratificazione precoce del rischio, una diagnosi tempestiva e un percorso terapeutico integrato comprendente terapia farmacologica, riperfusione meccanica o trombolitica, e gestione dei fattori di rischio a lungo termine. La tempestività e l'appropriatezza di questi interventi sono fortemente correlate alla riduzione della mortalità intra-ospedaliera e a lungo termine^{1,22}.

Lo STEMI è generalmente espressione di una occlusione coronarica acuta e persistente, che determina ischemia transmurale e necrosi miocardica rapidamente evolutiva. In questo contesto, il tempo alla riperfusione rappresenta il principale determinante prognostico: ritardi anche minimi nell'apertura della coronaria responsabile dell'IMA si associano a un incremento significativo della mortalità e dell'incidenza di insufficienza cardiaca e complicanze meccaniche. Ne deriva l'indicazione a una rivascolarizzazione immediata, preferibilmente mediante angioplastica coronarica (PCI). Al contrario, il NSTEMI è più frequentemente associato a una occlusione coronarica parziale o transitoria, a fenomeni di embolizzazione distale o ad uno sbilanciamento tra domanda e offerta di ossigeno miocardico. Sebbene la presentazione clinica possa essere meno eclatante, il profilo di rischio globale dei pazienti NSTEMI è spesso elevato, in quanto caratterizzato da età più avanzata, maggiore prevalenza di comorbidità e malattia coronarica multivasale (MVD)^{1,22}. Numerosi studi e registri hanno dimostrato che, sebbene la mortalità per STEMI a breve termine sia elevata, nel medio-lungo termine, la mortalità cumulativa dei pazienti con NSTEMI può essere sovrapponibile o addirittura superiore a quella dei pazienti STEMI²³⁻²⁸. In generale, analisi di registri internazionali come il GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) o di dati amministrativi anche italiani, indicano che la mortalità complessiva a 5 anni dopo una SCA può superare il 15–20%, con

incidenze significative di nuovi eventi ischemici e rivascolarizzazioni, ictus, o sviluppo di complicanze aritmiche o scompenso cardiaco^{18,29-31}.

Questi numeri sottolineano l'enorme onere clinico, sociale ed economico delle SCA nel contesto delle malattie non trasmissibili, per le quali la prevenzione, il riconoscimento precoce e l'accesso a percorsi di cura efficaci costituiscono obiettivi prioritari di sanità pubblica.

Scelta dello sviluppo di RBPCA tramite Conferenza di Consenso

Il rilevante impatto clinico, organizzativo ed economico sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN) delle SCA rende indispensabile l'adozione di percorsi diagnostico-terapeutici standardizzati, basati sulle migliori evidenze disponibili e adattati al contesto clinico nazionale. In tale ambito, le RBPCA rappresentano uno strumento fondamentale di governo clinico, volto a supportare i professionisti sanitari nei processi decisionali. Le presenti RBPCA rivolte alle SCA hanno quindi l'obiettivo di fornire indicazioni operative per migliorare la qualità delle decisioni cliniche, coordinare i percorsi assistenziali nell'ambito dei diversi setting di cura e ridurre la variabilità gestionale, con l'obiettivo ultimo di ottimizzare gli esiti per i pazienti e l'efficienza del SSN in questo ambito.

Per lo sviluppo della presente RBPCA, il gruppo di lavoro ha assunto come riferimento scientifico primario le più recenti linee guida della European Society of Cardiology (ESC) dedicate alla gestione delle SCA¹. Tale scelta è motivata dal fatto che le suddette linee guida rappresentano, a livello europeo e internazionale, lo standard di riferimento per la pratica clinica cardiovascolare, basato su una valutazione sistematica delle evidenze e su un ampio consenso multidisciplinare. Inoltre, l'adozione delle linee guida ESC risponde agli obiettivi dell'Italian Federation of Cardiology (IFC) che è chiamata a recepire, promuovere e armonizzare sul territorio nazionale le raccomandazioni ESC, adattandole al contesto organizzativo, epidemiologico e assistenziale italiano. Le suddette linee guida sono state anche tradotte in italiano e pubblicate su un supplemento dedicato del Giornale Italiano di Cardiologia, per garantire una migliore fruizione da parte del personale sanitario³². Pertanto, la presente RBPCA si configura come un documento di contestualizzazione e integrazione delle raccomandazioni ESC, volto a tradurre i principi delle linee guida internazionali nella pratica clinico-assistenziale del SSN, tenendo conto delle specificità del sistema italiano, dei dati provenienti dai registri nazionali, e delle aree di incertezza o variabilità di pratica clinica che richiedono un approccio consensus-based. Alla luce di tali considerazioni, e in accordo con il framework metodologico delineato

dall'ISS per la produzione delle RBPCA che includono la possibilità di adattamento di documenti internazionali di riferimento qualora ciò risulti funzionale alla produzione di raccomandazioni in modo tempestivo, è stata adottato un approccio consensus-based³³. Considerata la rilevanza e la complessità della tematica, la necessità di un confronto strutturato e multidisciplinare, la necessità di integrare evidenze scientifiche eterogenee con conoscenze esperienziali e organizzative, e l'esigenza di fornire indicazioni tempestive e condivise per la pratica clinica, è stata scelta come metodologia di sviluppo delle raccomandazioni la conferenza di consenso, in linea con quanto previsto dal Manuale metodologico ISS per le RBPCA consensus-based pubblicato nel novembre del 2025³³. Questo metodo consente di valorizzare il giudizio esperto, integrandolo con una valutazione critica delle evidenze disponibili e con il contributo di diverse professionalità e portatori di interesse, in un processo trasparente e formalizzato.

Utilizzatori Target

Le raccomandazioni sono rivolte a cardiologi, cardiocirurghi, anestesisti, medici internisti, medici di emergenza ed urgenza, chirurghi generali, radiologi, personale infermieristico, tecnici sanitari, medici legali, e tutti i dirigenti sanitari che hanno la responsabilità della diagnosi e della cura delle SCA.

Popolazione Target

Le presenti raccomandazioni valgono per tutti i pazienti con diagnosi sospetta o confermata di SCA gestiti dal SSN, dalla fase acuta a quella subacuta.

Costituzione del Comitato Tecnico-Scientifico

Prima dello svolgimento della conferenza di consenso è stato formalmente costituito il Comitato Tecnico-Scientifico (CTS). Il CTS è stato composto secondo criteri di multidisciplinarietà e multiprofessionalità, includendo professionisti sanitari, metodologi e rappresentanti di associazioni di pazienti o cittadini identificati e designati dalle Società Scientifiche individuate dall'ISS come competenti per l'area tematica oggetto della RBPCA. Tale composizione ha garantito un'adeguata rappresentatività delle diverse competenze cliniche, organizzative e dei punti di vista rilevanti per il percorso di cura delle SCA.

Successivamente alla costituzione del CTS, sono stati nominati il Chair e il Co-Chair della RBCA e quindi della Consensus Conference, con il compito di coordinare le attività

metodologiche, facilitare il processo di discussione e garantire il rispetto delle procedure previste dal Manuale ISS.

Prima dell'avvio dei lavori, a tutti i componenti del CTS e ai partecipanti alla conferenza di consenso, è stata richiesta la dichiarazione dei conflitti di interesse (allegato A), al fine di preservare l'indipendenza e la credibilità del processo di consenso.

Fasi Preliminari alla Conferenza di Consenso

Il 28 ottobre del 2024, il CTS ha svolto una riunione preliminare in videoconferenza.

Obiettivi generali di questa riunione erano di analizzare criticamente le evidenze scientifiche disponibili sulle SCA, definire ambiti di incertezza clinica ad elevato impatto assistenziale e organizzativo nel contesto italiano ed identificare dei quesiti clinico-assistenziali da sottoporre alla discussione e al processo di consenso. I quesiti, dunque, sono stati definiti sulla base delle principali criticità cliniche, organizzative e decisionali rilevanti nel contesto sanitario italiano, tenendo conto delle aree di maggiore variabilità di pratica clinica e delle evidenze scientifiche disponibili. I quesiti dunque riflettono aree di incertezza decisionale, disomogeneità di comportamento clinico e potenziale impatto sugli esiti di salute e sull'appropriatezza dell'assistenza. Tali quesiti, inviati al CTS nel mese di novembre 2024, sono stati ritenuti cruciali per la gestione delle SCA lungo l'intero percorso di cura, dalla fase diagnostica iniziale alle decisioni terapeutiche e organizzative nei diversi setting assistenziali.

A dicembre 2025 i membri del CTS sono stati invitati dall'ente promotore alla conferenza di consenso. E' stata quindi identificata e analizzata la letteratura scientifica pertinente, con particolare riferimento alle linee guida internazionali, ai trial clinici, alle revisioni sistematiche e agli studi osservazionali rilevanti per ciascun quesito precedentemente identificato e condiviso (allegato B). Sulla base di tale analisi è stato elaborato il protocollo metodologico della conferenza di consenso, comprendente obiettivi, quesiti, metodologia di valutazione delle evidenze e modalità di votazione.

Il protocollo e la letteratura selezionata sono stati condivisi e trasmessi al CTS prima dello svolgimento della conferenza di consenso (gennaio 2026), al fine di consentire una valutazione preventiva e garantire un processo di consenso strutturato e trasparente.

Tematiche e quesiti oggetto di discussione durante la Conferenza di Consenso

Si elencano di seguito le tematiche ed i relativi quesiti identificati e condivisi dal CTS nella fase preparatoria della conferenza di consenso. Tali quesiti riflettono aree di incertezza

clinica ad elevato impatto assistenziale e organizzativo, per le quali risulta prioritario fornire indicazioni contestualizzate al SSN.

1. Percorso diagnostico dei pazienti in 'observe pathway'

Nei pazienti con diagnosi sospetta di NSTEMI che, dopo le prime due determinazioni di hs-troponina, rientrano nell'"observe pathway" e che non presentano ricorrenza di dolore toracico né nuove alterazioni elettrocardiografiche, è ragionevole valutare l'esecuzione di un test di imaging non invasivo, in aggiunta a una nuova determinazione di hs-troponina a 3 ore, al fine di migliorare la stratificazione del rischio?

2. Pre-trattamento antiaggregante nel NSTEMI

È ragionevole pre-trattare con doppia terapia antiaggregante i pazienti con NSTEMI, con tempo di attesa stimato alla coronarografia >6 ore, in assenza di elevato rischio emorragico?

3. Timing della strategia invasiva nei pazienti NSTEMI ad alto rischio

Nei pazienti NSTEMI ad alto rischio candidati a strategia invasiva, è ragionevole eseguire la coronarografia, ove possibile, entro 72 ore?

4. Valutazione ecocardiografica nei NSTEMI

Nei pazienti NSTEMI a rischio molto alto, è raccomandabile eseguire una valutazione ecocardiografica in emergenza prima di un'eventuale coronarografia?

5. Approccio decisionale negli anziani con NSTEMI

Negli anziani (≥ 80 anni) con diagnosi di NSTEMI a rischio non molto alto, è opportuna una valutazione strutturata che includa fragilità, disabilità e stato cognitivo prima di definire la strategia di trattamento?

6. Rivascolarizzazione nei pazienti NSTEMI con malattia multivasale

Nei pazienti con NSTEMI e MVD, è sempre raccomandabile perseguire una rivascolarizzazione completa durante lo stesso ricovero?

7. Gestione diagnostica del sospetto MINOCA

Nei pazienti con sospetto MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries), è sempre necessaria l'esecuzione di un algoritmo diagnostico completo?

8. Utilizzo routinario dell'imaging intracoronarico nella PCI

L'imaging intracoronarico dovrebbe essere sempre utilizzato per ottimizzare il risultato dell'angioplastica coronarica?

9. Coronarografia dopo arresto cardiaco

Nei pazienti con ECG post-arresto cardiaco senza sopraslivellamento del tratto ST, emodinamicamente stabili e con profilo di rischio cardiovascolare moderato/alto, è raccomandabile eseguire una coronarografia immediata?

10. Gestione dello STEMI a presentazione tardiva

Nei pazienti con diagnosi di STEMI ed esordio dei sintomi >12 ore e <3 giorni, è utile eseguire una coronarografia in assenza di controindicazioni?

11. Trombolisi sistemica in aree remote

Nei pazienti con STEMI a basso rischio emorragico, con esordio dei sintomi <3 ore, che giungono in ospedali di aree rurali non dotati di emodinamica o vengono soccorsi sul territorio, e con tempo stimato di trasferimento al centro hub >60 minuti, è ragionevole considerare la trombolisi sistemica?

12. Supporto meccanico nello shock cardiogeno

Nei pazienti con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno, è ragionevole l'impiego routinario di una pompa di flusso microassiale prima della rivascolarizzazione percutanea?

13. Rivascolarizzazione multivasale nello shock cardiogeno

Nei pazienti con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno e MVD, è ragionevole eseguire immediatamente l'angioplastica anche delle lesioni non colpevoli, qualora trattabili facilmente e in breve tempo?

14. Livello assistenziale post-riperfusion

È ragionevole che tutti i pazienti con infarto miocardico a rischio non elevato siano routinariamente ricoverati in letti di degenza ordinaria, senza transito in UTIC, subito dopo una riperfusion miocardica efficace?

15. Dimissione precoce

È raccomandabile, per alcuni pazienti con STEMI e per quelli con NSTEMI a rischio non elevato, considerare una dimissione precoce (<3 giorni)?

16. Riabilitazione cardiologica

È ragionevole programmare un percorso riabilitativo per tutti i pazienti con infarto miocardico complicato da scompenso cardiaco e/o a rischio di aritmie maligne?

La Conferenza di Consenso

La Conferenza di Consenso si è svolta a Firenze, presso la sede dell'ANMCO, ente promotore dell'iniziativa, nei giorni 10 e 11 febbraio 2026. I lavori hanno coinvolto il CTS

(in presenza o in modalità di videoconferenza) che ha discusso in modo sistematico i 16 quesiti precedentemente individuati.

Per ciascun quesito è stato presentato il razionale scientifico ed il contesto epidemiologico italiano, ove possibile, che ha portato alla proposta iniziale di raccomandazione. La presentazione delle evidenze disponibili è stata affidata a membri del CTS o, ove ritenuto opportuno per specifiche competenze, a esperti esterni al CTS di riconosciuta qualificazione scientifica, selezionati sulla base della comprovata esperienza nel settore delle SCA. La suddetta sintesi delle evidenze è stata svolta in modalità di videoconferenza o in presenza da parte degli esperti selezionati. Gli esperti esterni al CTS invitati per le presentazioni non hanno partecipato alla discussione delle raccomandazioni finali né tantomeno ai processi di votazione. Il contenuto delle presentazioni è stato visionato in videoconferenze dedicate con gli esperti dai coordinatori (chair e co-chair) della presente RPBCA alcuni giorni prima della conferenza di consenso.

Nell'ambito della valutazione delle qualità delle evidenze, nonché nel razionale scientifico ed eventualmente nella formulazione delle raccomandazioni, sono state anche valutate possibili variazioni in base al genere, all'età e ai diversi contesti sociali ed economici^{34,35}. In generale, le evidenze non supportano una gestione differenziata della SCA in base al sesso ed ai contesti socio-economici; tuttavia le donne e gli anziani ricevono meno frequentemente coronarografia, rivascolarizzazione tempestiva, riabilitazione cardiaca e terapie di prevenzione secondaria^{1,36,37}. Questo divario nel trattamento, in parte legato a ritardi di presentazione, differenze nella comunicazione dei sintomi e timori legati al rischio emorragico, possono determinare esiti peggiori. Una gestione diagnostico-terapeutica tempestiva ed olistica, che tenga conto delle differenze biologiche e genere-specifiche nella SCA, rappresenta un intervento sostanziale per migliorare gli esiti clinici e garantire un'assistenza sanitaria equa e appropriata su tutto il territorio nazionale.

A seguito della presentazione, ciascun quesito è stato oggetto di una discussione plenaria strutturata e moderata (dal Chair delle RBPCA), finalizzata a integrare le evidenze con il giudizio esperto, valutare la trasferibilità delle raccomandazioni nel contesto del SSN, pervenire al raggiungimento del consenso sulla formulazione finale delle raccomandazioni, sulla loro forza e sul livello di evidenza.

Le definizioni dei livelli di consenso sulle RBPCA sono avvenute attraverso un processo strutturato di votazione formale, volto a garantire trasparenza, riproducibilità e riduzione dei bias individuali e di gruppo. Per ciascuna proposta di raccomandazione, il panel ha espresso il proprio giudizio mediante votazione individuale e anonima, utilizzando una

scala numerica a 9 punti, secondo il modello RAND/UCLA, come indicato dal Manuale ISS³³. Al termine della prima votazione, i risultati aggregati sono stati condivisi con il panel in forma anonima; nei casi in cui non fosse stato raggiunto un consenso sufficiente, è stata prevista una seconda votazione, successiva a un ulteriore confronto tra gli esperti. Il consenso è stato considerato raggiunto quando la maggioranza qualificata dei votanti ($\geq 70\%$) ha espresso un punteggio compreso tra 7 e 9, in assenza di una quota significativa di voti discordanti (1–3). Il dettaglio della votazione per ciascuna raccomandazione di buona pratica clinica proposta è presentato nell'allegato C. Il consenso è stato ottenuto alla prima votazione per tutte le raccomandazioni di buona pratica clinica proposte, con l'eccezione della n. 12, in risposta al quesito 8, per cui è stata necessaria una seconda votazione per l'ottenimento del consenso.

Le raccomandazioni per le quali non fosse stato possibile raggiungere un consenso sarebbero state comunque documentate, esplicitando il grado di accordo ed i principali punti di discussione e/o aree di incertezza.

Fasi Successive alla Conferenza di Consenso

Il giorno successivo alla conferenza di consenso sono stati inviate le RBPCA, con le relative classi di raccomandazione (CdR) e livelli di evidenza (LdE) emersi dalla discussione, a tutti i membri del CTS. Il testo delle presenti RBPCA, elaborato con i relativi razionali dei singoli quesiti, è stato quindi inviato al CTS per una approvazione preliminare in data 23 febbraio 2026.

Il 2 marzo 2026, il testo, con le opportune revisioni pervenute, è stato sottoposto alla revisione esterna da parte di due referee indipendenti, selezionati sulla base di requisiti di autorevolezza e competenza nell'ambito delle SCA e approvati dal CTS durante la conferenza di consenso. Il testo finale della presente RBPCA è stato approvato in videoconferenza dal CTS in data 12 marzo 2026 e quindi inviato all'ISS.

Le raccomandazioni contenute nella presente RBPCA rappresentano pertanto l'esito di un processo strutturato di consenso, coerente con i principi dell'Evidence-Based Practice, che integra le migliori evidenze scientifiche disponibili, l'esperienza e la competenza dei professionisti sanitari coinvolti. Esse sono finalizzate a supportare i decisori clinici e organizzativi, favorendo una gestione delle SCA più appropriata, omogenea e orientata alla qualità delle cure nel contesto italiano.

Aggiornamento e diffusione delle raccomandazioni

Un aggiornamento delle presenti RBPCA è previsto nel 2030 a carico del Consiglio Direttivo dell'ANMCO, ricontattando le Società Scientifiche che hanno partecipato alla loro elaborazione e tenendo in considerazione le nuove evidenze scientifiche e le eventuali modifiche di normative sanitarie. Ai Chairs è affidato l'incarico di richiedere una revisione prima del 2030, qualora comparissero in letteratura nuove evidenze, o intervenissero variazioni altamente significative nell'organizzazione sanitaria, tali da rendere necessaria una revisione di alcuni o tutti i quesiti e le relative raccomandazioni.

Le RBPCA saranno pubblicate sul sito dell'ISS e saranno oggetto di pubblicazione sul sito dell'ANMCO e, se disponibili, sul sito web delle Società Scientifiche che hanno collaborato alla stesura. Il presente documento sarà inoltre oggetto di una pubblicazione dedicata sul Giornale Italiano di Cardiologia.

Sintesi delle Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale

1. Nei pazienti con diagnosi sospetta di NSTEMI che dopo le prime due determinazioni di troponina rientrano nell'observe pathway', in assenza di ricorrenza di dolore toracico e alterazioni all'ECG, deve essere considerata l'esecuzione (ove disponibile nel percorso dell'emergenza e possibilmente entro le 24h) di una TAC coronarica (CdR IIa, LdE B)
2. Nei pazienti con diagnosi sospetta di NSTEMI che dopo le prime due determinazioni di troponina rientrano nell'observe pathway', in assenza di ricorrenza di dolore toracico e alterazioni all'ECG, in alternativa alla TAC coronarica può essere considerato (prima della dimissione da PS) un test di imaging per la valutazione dell'ischemia (CdR IIb, LdE C)
3. Sebbene il pretrattamento di routine nel NSTEMI non sia raccomandato, nei pazienti nei quali la coronarografia si prevede che sia eseguita dopo 24 ore e che sono considerati ad alto rischio ischemico e basso rischio emorragico, il pretrattamento con un inibitore del recettore P2Y₁₂ dovrebbe essere considerato (CdR IIa, LdE B)
4. Il timing di esecuzione della coronarografia nei pazienti NSTEMI deve essere deciso in base alla gravità clinica e comunque entro una finestra di 72 ore dall'ingresso in Ospedale (CdR I, LdE A)
5. L'esecuzione di una ecografia POCUS nei pazienti NSTEMI con instabilità emodinamica o arresto cardiaco è raccomandata (CdR I, LdE C)

6. L'esecuzione di una ecografia POCUS può essere considerata nel paziente NSTEMI a rischio molto alto se non ritarda i tempi dell'eventuale esecuzione della coronarografia (CdR IIb, LdE C)
7. Negli anziani (≥ 75 aa) con diagnosi di NSTEMI non a rischio molto alto è opportuna una valutazione strutturata che includa la fragilità, la disabilità e lo stato cognitivo prima di decidere sulla strategia di trattamento (CdR I, LdE B)
8. Nei pazienti con NSTEMI e MVD può essere di beneficio perseguire una rivascolarizzazione completa nell'ambito dello stesso ricovero quando le lesioni coronariche residue sono angiograficamente e/o funzionalmente rilevanti (CdR IIb, LdE C)
9. Nei pazienti con diagnosi di lavoro di MINOCA, in sala di emodinamica dovrebbe essere considerato un algoritmo diagnostico strutturato che includa coronarografia, imaging e fisiologia intracoronarici, e test di vasoreattività (CdR IIa, LdE B)
10. Nei pazienti con diagnosi di lavoro di MINOCA, la risonanza magnetica cardiaca dovrebbe essere considerata se non è stata stabilita una diagnosi definitiva sulla base dei test invasivi (CdR IIa, LdE B)
11. L'imaging intracoronarico è raccomandato per ottimizzare il trattamento delle lesioni complesse a carico del tronco comune non protetto e della biforcazione complessa della discendente anteriore prossimale (CdR I, LdE A)
12. L'imaging intracoronarico dovrebbe essere considerato per ottimizzare il trattamento delle lesioni complesse a carico degli altri segmenti coronarici (CdR IIa, LdE A)
13. Nei pazienti con ECG post-arresto cardiaco senza sopraslivellamento del tratto ST, di verosimile origine ischemica ed emodinamicamente stabili, può essere considerato eseguire una coronarografia precoce (CdR IIb, LdE B)
14. La coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione è raccomandata nei pazienti con STEMI insorto da > 12 ore, con ischemia persistente, instabilità emodinamica o elettrica (CdR I, LdE C)
15. La coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione può essere considerata nei pazienti stabili con STEMI tra 12 e 48 ore dall'insorgenza dei sintomi (CdR IIb, LdE B)
16. La coronarografia può essere considerata nei pazienti stabili con STEMI > 48 ore dall'insorgenza dei sintomi (CdR IIb, LdE C)
17. Nei pazienti con diagnosi di STEMI a basso rischio emorragico ed esordio dei sintomi < 3 ore che giungono in Ospedali non dotati di emodinamica, o che vengono

soccorsi sul territorio, in aree remote, con un tempo stimato alla PCI >120 minuti, è raccomandata la trombolisi sistemica (CdR I, LdE A)

18. In pazienti selezionati con IMA complicato da shock cardiogeno, l'impiego di una pompa di flusso microassiale dovrebbe essere considerato prima della rivascolarizzazione percutanea coronarica (CdR IIa, LdE B)

19. Nei pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno e MVD può essere considerato eseguire l'angioplastica anche di lesioni non colpevoli, se si stima che queste possano essere trattate facilmente ed in breve tempo (CdR IIb, LdE B)

20. Per i pazienti con STEMI e per quelli con NSTEMI a rischio molto alto (STEMI like) è raccomandato il ricovero in UTIC dopo rivascolarizzazione per almeno 24 ore (CdR I, LdE C)

21. I pazienti con NSTEMI a rischio non elevato, dopo la rivascolarizzazione, dovrebbero essere allocati in degenza, purché sottoposti a monitoraggio telemetrico (CdR IIa, LdE C)

22. Per pazienti con SCA a rischio non elevato dovrebbe essere considerata una rapida mobilitazione ed una dimissione precoce (≤ 3 giorni), garantendo un adeguato follow-up (CdR IIa, LdE A)

23. A tutti i pazienti con IMA complicato da scompenso cardiaco è raccomandato un percorso di cardiologia riabilitativa, laddove disponibile (CdR I, LdE A)

Q1. Nei pazienti con diagnosi sospetta di NSTEMI che dopo le prime due determinazioni di troponina rientrano nell'observe pathway, in assenza di ricorrenza di dolore toracico e alterazioni all'ECG, è ragionevole valutare l'esecuzione di un test di imaging oltre ad una nuova determinazione di hs-troponina a 3 ore?

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con diagnosi sospetta di NSTEMI che dopo le prime due determinazioni di troponina rientrano nell'observe pathway, in assenza di ricorrenza di dolore toracico e alterazioni all'ECG, deve essere considerata l'esecuzione (ove disponibile nel percorso dell'emergenza e possibilmente entro le 24h) di una TAC coronarica (CdR IIa, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 7 (Q1-Q3:7-8); accordo 78%

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con diagnosi sospetta di NSTEMI che dopo le prime due determinazioni di troponina rientrano nell'observe pathway, in assenza di

ricorrenza di dolore toracico e alterazioni all'ECG, in alternativa alla TAC coronarica può essere considerato (prima della dimissione da PS) un test di imaging per la valutazione dell'ischemia (CdR IIb, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 7 (Q1-Q3:6-9); accordo 74%

Razionale: La diagnosi di NSTEMI si basa sulla combinazione di presenza sintomatologia anginosa (tipica o equivalente), alterazioni dell'ECG, e positività di biomarcatori cardiaci, in particolare troponina cardiaca ad alta sensibilità (hs-cTn)^{1,22}. Gli algoritmi di rule-in e rule-out, basati su hs-cTn dosata a 0/1-2 ore (o, in alternativa, a 0/3 ore) sono oggi le pietre miliari della diagnosi rapida di NSTEMI in Pronto Soccorso, in grado di escludere o confermare la diagnosi con alto valore predittivo negativo e positivo³⁸⁻⁵⁶. Le linee guida ESC raccomandano algoritmi accelerati basati su hs-cTn per valutare i pazienti con sospetto NSTEMI, preferendo i protocolli 0/1 ora o 0/2 ore, quando disponibili¹. I pazienti con valori molto bassi o con criteri di aumento significativi vengono rapidamente classificati rispettivamente come rule-out (SCA esclusa) o rule-in (SCA definita). Tuttavia, un importante sottogruppo di pazienti (circa il 20–30%) non si colloca chiaramente in queste categorie: è il cosiddetto “observe pathway” (in osservazione o con diagnosi non definitiva), in cui né la diagnosi di NSTEMI può essere esclusa con sicurezza né può essere confermata con i primi due campioni di hs-cTn. Studi prospettici e metanalisi suggeriscono che i pazienti che ricadono in questa zona di osservazione presentano un'incidenza di mortalità ad un anno assolutamente non trascurabile e simile ai pazienti NSTEMI che hanno presentato chiari rialzi di hs-cTn al momento dell'ingresso in pronto soccorso (rule-in)⁵⁷⁻⁶⁰.

Nel contesto dell'observe pathway, quindi, i soli valori seriali di troponina, pur essenziali, non sempre riescono a distinguere con sufficiente sicurezza l'ischemia miocardica acuta da altre cause di elevazione di hs-cTn (ad es. danno miocardico non ischemico o altre condizioni sistemiche). In questi casi le linee guida ed i documenti di consenso raccomandano una terza determinazione di hs-cTn a circa 3 ore e considerare ulteriori strumenti diagnostici, ad integrazione della valutazione clinica ed ECG, per orientare la decisione diagnostica e terapeutica, soprattutto in presenza di sintomatologia clinica suggestiva^{1,6,22,61,62}. Bisogna inoltre considerare che in alcune categorie di pazienti, come nelle donne, che più frequentemente presentano valori di hs-cTn più bassi e sintomi atipici, i cut-off unici (non sesso-specifici) dei valori enzimatici possono determinare una sottodiagnosi di NSTEMI^{63,64}.

Quando il quadro clinico e biomarker/ECG non risulta conclusivo, l'uso di un test di imaging cardiaco può avere un valore aggiunto per identificare alterazioni regionali del movimento parietale (indicative di ischemia miocardica); escludere patologie non coronariche (come miocardite, disfunzione ventricolare o sindrome di Takotsubo); approfondire il rischio ischemico e fornire ulteriori elementi per decidere se proseguire con test invasivi o poter dimettere il paziente in sicurezza. Le analisi della letteratura evidenziano che, nei pazienti con dolore toracico e ECG non diagnostico, l'integrazione di un test di imaging nei percorsi assistenziali può ridurre i ricoveri inutili, migliorare la stratificazione del rischio e diminuire i tempi di diagnosi nei casi incerti⁶⁵⁻⁶⁷.

In pazienti con diagnosi incerta, la TAC coronarica (CTCA) può escludere efficacemente la presenza di coronaropatia ostruttiva con elevata specificità e sensibile capacità diagnostica, riducendo in alcuni contesti la necessità di ricovero e procedure invasive immediate. La letteratura sull'impatto clinico della CTCA precoce nel percorso diagnostico delle sospette SCA è controversa. Mentre studi iniziali come il CATCH (Cardiac CT in Acute Chest Pain) avevano suggerito benefici gestionali e clinici di una CTCA precoce nel sospetto NSTEMI, trial clinici più recenti, come ad esempio l'ampio studio RAPID-CTCA (Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CTCA), che hanno integrato la CTCA alle hs-cTn nel percorso diagnostico delle SCA a rischio non elevato, non hanno dimostrato un beneficio della metodica in termini di esiti clinici a lungo termine né nella lunghezza della degenza totale, ma esclusivi vantaggi nella riclassificazione del rischio e nella valutazione dell'anatomia coronarica (con minor ricorso alla coronarografia) rispetto allo standard⁶⁸⁻⁷⁴. Sulla base di tali dati, i documenti di consenso e le linee guida riservano la CTCA nei pazienti a rischio basso/intermedio con livelli di hs-cTn non elevati e senza chiare alterazioni dell'ECG o ricorrenza di sintomi^{1,22,75,76}.

In assenza di una CTCA nel percorso dell'emergenza, anche test funzionali (ad es. ecocardiografia da stress o imaging di perfusione con tecniche nucleari) o, in alcune circostanze, metodiche di imaging a riposo come l'ecocardiografia, possono aggiungere informazioni se il sospetto ischemico persiste, soprattutto in caso di modesti incrementi di hs-cTn (con cut-off sesso-specifici) ed ECG non diagnostici^{75,77,78}. Questi dati integrativi aiutano il clinico a determinare se proseguire verso l'angiografia coronarica invasiva o considerare diagnosi alternative, migliorando la precisione diagnostica e riducendo il rischio di errate dimissioni o trattamenti inappropriati.

In considerazione di queste evidenze, il CTS ritiene che per i pazienti con diagnosi di lavoro di NSTEMI che rientrano nell'"observe pathway", in assenza di ricorrenza di dolore

toracico e alterazioni all'ECG, deve essere considerata l'esecuzione precoce di una TAC coronarica o, in alternativa, di un test di imaging, prima della dimissione.

Q2. E' ragionevole pre-trattare con doppia terapia antiaggregante i pazienti NSTEMI con un tempo di attesa stimato alla coronarografia >6 ore che non presentano un elevato rischio emorragico?

Risposta/raccomandazione: Sebbene il pretrattamento di routine nel NSTEMI non sia raccomandato, nei pazienti nei quali la coronarografia si prevede che sia eseguita dopo 24 ore e che sono considerati ad alto rischio ischemico e basso rischio emorragico, il pretrattamento con un inibitore del recettore P2Y₁₂ dovrebbe essere considerato (CdR IIa, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 7 (Q1-Q3:6-8); accordo 72%

Razionale: Nel contesto delle SCA, l'attivazione piastrinica riveste un ruolo centrale nella progressione dell'evento ischemico, nella ricorrenza di episodi anginosi e nello sviluppo di complicanze trombotiche, sia spontanee che procedurali^{1,22,79}. Per tali ragioni, la terapia antitrombotica, e in particolare la duplice terapia antiaggregante (DAPT), costituisce uno dei pilastri del trattamento delle SCA⁸⁰⁻⁸⁴. La DAPT prevede l'associazione di acido acetilsalicilico (ASA) e di un inibitore del recettore P2Y₁₂ (ad es. clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) ed è raccomandata dalle linee guida internazionali per ridurre il rischio di morte cardiovascolare, IMA e trombosi per un periodo convenzionale di 12 mesi dopo una SCA^{1,22,83,84}.

Per pre-trattamento si intende la somministrazione di un inibitore del recettore P2Y₁₂ in associazione all'ASA prima della conoscenza dell'anatomia coronarica, quindi prima dell'esecuzione dell'angiografia coronarica e dell'eventuale PCI⁸⁵. Tale strategia si differenzia dalla somministrazione di un inibitore del recettore P2Y₁₂ al momento della PCI o nel periodo peri-procedurale, quando l'indicazione alla rivascolarizzazione è già definita. Il razionale del pre-trattamento nasce dal ritardo di insorgenza dell'effetto antiaggregante di alcuni inibitori P2Y₁₂, in particolare del clopidogrel, che richiede diverse ore per ottenere un'inibizione piastrinica efficace in seguito alla dose di carico orale. Nella fase acuta delle SCA quindi, caratterizzata da intensa attivazione piastrinica, la somministrazione precoce del P2Y₁₂ potrebbe, teoricamente, ridurre la progressione del trombo intracoronarico,

prevenire eventi ischemici ricorrenti in attesa della coronarografia e garantire un'adeguata inibizione piastrinica al momento della PCI^{85,86}.

Trial clinici storici come il CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) ed il CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), condotti in un'epoca caratterizzata da lunghe tempistiche dalla diagnosi di SCA alla coronarografia, con tecniche e materiali impiegati durante la PCI non contemporanei, suggerivano un beneficio della somministrazione precoce di clopidogrel in termini di riduzione di eventi ischemici nei pazienti con NSTEMI^{80,87,88}. Tuttavia, tali studi presentavano importanti limiti come l'eterogeneità delle tempistiche di angiografia, criteri di selezione poco stringenti ed un contesto terapeutico non sovrapponibile alla pratica clinica moderna.

Negli ultimi due decenni, la gestione delle SCA è profondamente cambiata. Le attuali linee guida raccomandano un rapido accesso alla coronarografia nel NSTEMI; in questo scenario, il tempo di attesa tra diagnosi e angiografia si è drasticamente ridotto attenuando il vantaggio teorico del pre-trattamento. In aggiunta, è emersa, a ragione, una maggiore sensibilità alla problematica del rischio emorragico associato alla somministrazione delle terapie antitrombotiche, che appare maggiormente evidente nelle donne e nei pazienti con basso peso corporeo⁸⁹. Trial più recenti, metanalisi e alcuni studi osservazionali hanno rivalutato criticamente il ruolo del pre-trattamento nella NSTEMI, soprattutto con l'introduzione di inibitori P2Y₁₂ più efficaci (prasugrel e ticagrelor) in un contesto organizzativo moderno con dei tempi alla coronarografia molto precoci⁹⁰⁻⁹⁴. Tali studi, incluso il trial ACCOAST (A Comparison of Prasugrel at PCI and Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction)⁹⁰, specificamente disegnato per valutare l'efficacia del pre-trattamento nel NSTEMI, non hanno dimostrato una riduzione significativa di mortalità cardiovascolare, reinfarto, o necessità di rivascolarizzazione urgente nei pazienti sottoposti a pre-trattamento rispetto a quelli trattati con DAPT al momento della PCI. Al contrario, è stato osservato un aumento del rischio emorragico, in particolare sanguinamenti maggiori non correlati al sito di accesso e complicanze peri-operatorie nei pazienti avviati a bypass aorto-coronarico (CABG)⁹⁰⁻⁹⁴; quest'ultimo è un aspetto rilevante, poiché una quota non trascurabile di pazienti con NSTEMI presenta MVD ed anatomia complessa che può richiedere un intervento chirurgico in urgenza. In tali casi, il pre-trattamento con inibitori del P2Y₁₂ potrebbe ritardare l'intervento chirurgico, aumentare il rischio emorragico peri-operatorio e peggiorare l'esito clinico. Gli studi più recenti, al di là di alcuni limiti metodologici, presentano tuttavia una tempistica alla

coronarografia molto precoce (qualche ora) che non riflette il contesto clinico reale di alcuni Paesi, compresa l'Italia⁹⁵. Ciò appare particolarmente rilevante alla luce di alcuni dati che correlano il possibile beneficio del pre-trattamento con l'intervallo temporale all'esecuzione della PCI (generalmente dopo almeno 6 ore dalla somministrazione orale dell'inibitore del recettore P2Y₁₂)^{86,96}.

Dati real-world raccolti in studi internazionali e registri europei mostrano una forte variabilità nelle pratiche di pretrattamento nei pazienti con NSTEMI⁹⁷. Per esempio, in una recente survey europea circa il 55.3% dei pazienti con sospetto NSTEMI veniva pretrattato con DAPT prima dell'angiografia⁹⁸. Analogamente, nel registro EYESHOT-2 (EmployED antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalized in iTalian cardiac care units), condotto presso oltre 180 strutture cardiologiche in Italia nel febbraio 2024, il pretrattamento con DAPT è stato impiegato nel 45.3% dei pazienti NSTEMI sottoposti a coronarografia⁹⁹. Questi dati evidenziano come, nella realtà nord-americana, europea ed italiana, la pratica del pretrattamento non sia omogenea e spesso venga adattata alle condizioni cliniche, al rischio di sanguinamento e alla logistica del percorso diagnostico e terapeutico.

Le linee guida ESC hanno progressivamente modificato la loro posizione sul pre-trattamento, fino a scoraggiarne l'uso routinario nei pazienti con NSTEMI candidati a strategia invasiva precoce (<24 h); la somministrazione del P2Y₁₂ è quindi raccomandata una volta definita l'anatomia coronarica e stabilita l'indicazione alla PCI¹. Il pre-trattamento può essere considerato solo in pazienti selezionati come quelli a basso rischio emorragico nei quali non sia prevista un'angiografia precoce e con elevata probabilità clinica di essere sottoposti a PCI¹.

Alla luce delle evidenze disponibili, sebbene il pre-trattamento non trovi più indicazione routinaria nella pratica clinica moderna con tempi ristretti alla PCI, il CTS ritiene che nei pazienti nei quali la coronarografia si prevede che sia eseguita dopo 24 ore e che sono considerati ad alto rischio ischemico e basso rischio emorragico, la somministrazione di un inibitore del recettore P2Y₁₂ in aggiunta all'ASA dovrebbe essere considerata.

Q3. Nei pazienti NSTEMI ad alto rischio candidati a strategia invasiva è ragionevole eseguire la coronarografia, ove possibile, entro le 72 ore?

Risposta/raccomandazione: Il timing di esecuzione della coronarografia nei pazienti NSTEMI deve essere deciso in base alla gravità clinica e comunque entro una finestra di 72 ore dall'ingresso in Ospedale (CdR I, LdE A)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-9); accordo 89%

Razionale: La gestione di un paziente con sospetto NSTEMI richiede una valutazione tempestiva del rischio ed una strategia terapeutica personalizzata che integri una terapia medica ottimale e, quando indicato, la rivascolarizzazione coronarica. In questo contesto, la coronarografia precoce costituisce l'elemento cardine per definire l'anatomia coronarica, stabilire l'indicazione alla rivascolarizzazione percutanea o chirurgica e programmare l'appropriatezza delle strategie terapeutiche¹. A tale riguardo va prestata particolare attenzione alle presentazioni cliniche atipiche (soprattutto presenti nel sesso femminile, negli anziani e nei diabetici)^{100,101} ed al cosiddetto OMI (Occlusione Meccanica dell'arteria coronarica) ovvero una presentazione di SCA in cui vi è occlusione coronarica completa o pressoché totale, ma senza sopralivellamento del tratto ST all'ECG basale (25-33% dei casi inizialmente classificati come NSTEMI)¹⁰². Questo fenomeno è clinicamente rilevante perché può ritardare l'accesso alla terapia di riperfusione. In questo ambito, l'intelligenza artificiale sta cercando di validare algoritmi per l'identificazione dell'OMI sulla base di pattern elettrocardiografici noti (ad es. pattern di Wellens, Aslanger, onde T iperacute), supportando un precoce triage e conseguenti decisioni cliniche¹⁰².

Per quanto concerne la tempistica alla coronarografia nei pazienti NSTEMI, numerosi trial clinici hanno valutato strategie invasive precoci (≤ 24 ore) vs ritardate o conservative¹⁰³⁻¹⁰⁸. Nel complesso, una coronarografia precoce rispetto alla tardiva è associata ad una riduzione di necessità di rivascolarizzazione urgente e di recidive ischemiche senza alcun impatto sugli eventi fatali. Tuttavia, nei sottogruppi ad alto rischio (generalmente definiti con un punteggio GRACE >140 e/o sopralivellamento transitorio del tratto ST e/o variazioni dinamiche del tratto ST all'ECG), diverse analisi post-hoc di studi clinici avevano documentato una riduzione dell'endpoint composto di morte o infarto ricorrente con una strategia invasiva precoce rispetto a una ritardata¹⁰³⁻¹⁰⁸. Recentemente, il trial RAPID NSTEMI ha randomizzato circa 500 pazienti NSTEMI ad alto rischio (definiti con un punteggio GRACE 2.0 ≥ 118 , sostanzialmente equivalente ad un GRACE >140) ad una gestione invasiva ultra-precoce (<90 minuti) vs standard (<72 ore) e non ha però documentato alcuna differenza in termini di esiti clinici ad 1 anno tra le due strategie¹⁰⁹.

Secondo le linee guida ESC¹, una strategia invasiva precoce (entro ≤ 24 ore) è raccomandata nei pazienti con NSTEMI ad alto rischio ischemico, mentre in quelli a rischio intermedio, la coronarografia può essere eseguita entro 72 ore dall'ingresso. In generale, comunque, il timing della procedura deve essere individualizzato in base al rischio ischemico ed emorragico.

In Italia, sebbene un laboratorio di emodinamica sia presente in circa la metà delle strutture cardiologiche, non esistono reti efficienti per i pazienti NSTEMI in una larga parte del territorio e modelli di ritrasferimento precoce dopo coronarografia nei centri non dotati di sala di emodinamica sono sporadici¹¹⁰⁻¹¹³. A tal riguardo, dati recenti di studi osservazionali multicentrici italiani, documentano che i pazienti NSTEMI ricevono una coronarografia con un tempo mediano pari a circa 22 ore [IQR 10.9-46.1 ore] dall'ingresso in Pronto Soccorso o reparto, ed in generale circa il 75% dei NSTEMI riceve la coronarografia entro 24 ore²¹, in linea con altri studi osservazionali multicentrici europei¹¹⁴. Alla luce delle più recenti evidenze scientifiche e del contesto italiano, si ritiene dunque che la coronarografia nei pazienti NSTEMI, laddove indicata, dovrebbe essere generalmente eseguita entro una finestra temporale di 72 ore dall'ingresso in Ospedale, e comunque valutata in base alle caratteristiche cliniche ed emodinamiche del singolo paziente.

Q4. Nei pazienti NSTEMI a rischio molto alto è raccomandabile eseguire una valutazione ecocardiografica in emergenza prima di una eventuale coronarografia?

Risposta/raccomandazione: L'esecuzione di una ecografia POCUS nei pazienti NSTEMI con instabilità emodinamica o arresto cardiaco è raccomandata (CdR I, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-9); accordo 93%

Risposta/raccomandazione: L'esecuzione di una ecografia POCUS può essere considerata nel paziente NSTEMI a rischio molto alto se non ritarda i tempi dell'eventuale esecuzione della coronarografia (CdR IIb, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 7 (Q1-Q3:7-8); accordo 80%

Razionale: I pazienti con NSTEMI a rischio molto alto rappresentano un sottogruppo clinicamente instabile, caratterizzato da una probabilità elevata di eventi avversi immediati¹. Rientrano in questa categoria i pazienti con instabilità emodinamica o shock

cardiogeno, edema polmonare acuto o scompenso cardiaco acuto secondario ad ischemia miocardica, aritmie ventricolari maligne, arresto cardiaco rianimato, dolore toracico persistente o ischemia ricorrente o refrattaria con eventuali alterazioni dinamiche del tratto ST all'ECG, o complicanze meccaniche sospette¹. In questi pazienti, pur essendo indicata una strategia invasiva immediata (STEMI-like), la complessità clinica e l'elevato rischio rendono essenziale una rapida valutazione morfo-funzionale cardiaca prima di procedere alla coronarografia.

L'ecocardiografia transtoracica urgente, eseguita anche come point-of-care ultrasound (POCUS) o ecoscopia in emergenza, è una metodica largamente disponibile nel nostro Paese¹¹⁵, rapidamente fruibile, non invasiva, ripetibile, priva di rischi significativi, che consente, in mani esperte, di ottenere in pochi minuti informazioni cliniche critiche che influenzano direttamente la tempistica, la priorità e la sicurezza della coronarografia¹¹⁶⁻¹¹⁸. Nei pazienti NSTEMI a rischio molto alto, la presentazione clinica può essere sovrapponibile a condizioni non coronariche o non primariamente ischemiche, ma potenzialmente fatali, quali ad esempio la dissezione aortica acuta, l'embolia polmonare massiva, il tamponamento cardiaco, o la miocardite acuta/fulminante. In questo contesto, l'ecocardiografia POCUS consente di identificare versamento pericardico con segni di tamponamento, complicanze meccaniche dell'IMA, valvulopatie significative, dilatazione e disfunzione acuta del ventricolo destro, pattern di disfunzione ventricolare destra o sinistra non compatibili con una malattia ischemica acuta, segni indiretti di patologia aortica¹¹⁹⁻¹²⁵. Consente inoltre di quantificare rapidamente la funzione ventricolare sinistra che è un predittore indipendente di mortalità a breve e lungo termine nelle SCA^{126,127}. Tali informazioni sono fondamentali per indirizzare tempestivamente verso una strategia terapeutica corretta e per evitare una coronarografia non necessaria che in alcuni contesti può risultare addirittura dannosa.

Nel contesto del rischio molto alto, l'ecografia POCUS non ritarda significativamente la coronarografia (richiede pochi minuti), riduce il rischio di errori diagnostici, ottimizza la gestione e la sicurezza della procedura diagnostica invasiva. Per questo motivo, l'ESC raccomanda l'ecocardiografia come esame di prima linea nei pazienti con sospetta SCA complicata o instabilità emodinamica¹.

Sebbene non esistano trial clinici randomizzati che abbiano stabilito il beneficio dell'ecocardiografia nella valutazione precoce delle SCA, numerosi studi osservazionali e registri hanno dimostrato che l'utilizzo dell'ecografia POCUS nei pazienti critici migliora il processo decisionale e riduce procedure inappropriate¹¹⁶⁻¹²⁵.

Il consenso scientifico è dunque solido nel considerare l'ecografia POCUS uno strumento essenziale nella valutazione iniziale del NSTEMI a rischio molto alto, soprattutto in caso di instabilità emodinamica o arresto cardiaco. Va sottolineato che comunque l'ecografia POCUS deve essere effettuata da personale adeguatamente formato e nel minore tempo possibile, non deve in alcun modo ritardare l'esecuzione della coronarografia in caso di instabilità emodinamica/elettrica e non deve interferire con le manovre rianimatorie di in caso di arresto cardiaco.

Q5. Negli anziani (≥80 aa) con diagnosi di NSTEMI a rischio non molto alto, è opportuna una valutazione strutturata che includa la fragilità, la disabilità e lo stato cognitivo prima di decidere sulla strategia di trattamento?

Risposta/raccomandazione: Negli anziani (≥75 aa) con diagnosi di NSTEMI non a rischio molto alto è opportuna una valutazione strutturata che includa la fragilità, la disabilità e lo stato cognitivo prima di decidere sulla strategia di trattamento (CdR I, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-9); accordo 84%

Razionale: Nei pazienti molto anziani con NSTEMI, la decisione tra strategia invasiva e approccio conservativo rappresenta uno dei punti più complessi della cardiologia contemporanea¹²⁸⁻¹³⁰. In questa popolazione, il rischio ischemico assoluto è spesso alto/moderato, il rischio emorragico e procedurale è elevato e la variabilità interindividuale in termini di riserva funzionale è ampia.

Le linee guida ed i documenti di consenso internazionali sottolineano che, in questi pazienti, la scelta terapeutica non dovrebbe basarsi esclusivamente su età e score ischemici tradizionali, ma dovrebbe integrare una valutazione multidimensionale geriatrica, in grado di stimare il reale beneficio clinico atteso^{1,22,131}. La semplice età cronologica è un predittore debole di esito clinico; al contrario, variabili geriatriche come fragilità, disabilità funzionale e compromissione cognitiva influenzano in modo significativo la riserva fisiologica e la tolleranza alle procedure invasive, e predicano l'incidenza di complicanze nonché la prognosi a breve e lungo termine in modo più accurato dei parametri cardiologici classici. Score come GRACE o TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), validati per la predizione di eventi ischemici e mortalità nelle SCA, non includono infatti fragilità, disabilità o stato cognitivo e quindi tendono a sovrastimare il beneficio dell'invasività negli anziani fragili (15-30% dei NSTEMI)¹³²⁻¹³⁴.

La fragilità è una sindrome geriatrica che rappresenta la perdita di riserva e resilienza fisiologica, ed è molto comune negli anziani affetti da NSTEMI¹³²⁻¹³⁴. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi strumenti di valutazione della fragilità, con approcci concettuali differenti: fenotipico, cumulativo e funzionale-clinico. Nell'ambito dei principali studi clinici sulle SCA, la fragilità è stata perlopiù valutata con lo score di Rockwood, o Clinical Frailty Scale (CFS), che è costituito da diversi domini clinici e funzionali¹³²⁻¹³⁴. Lo stato cognitivo/mentale è uno dei domini più importanti, non solo perché influenza la prognosi e l'aderenza alle terapie prescritte, ma anche perché i disturbi cognitivi influiscono sulla capacità di comprendere e partecipare alla decisione condivisa sulle strategie assistenziali. La mobilità, lo stato funzionale e la disabilità nelle attività quotidiane sono altri domini chiave. Pazienti con significative limitazioni funzionali hanno infatti un maggiore rischio di complicanze post-procedurali, una prolungata degenza ospedaliera ed una minore capacità di recupero, specialmente dopo trattamenti complessi. In tal senso, documenti di esperti sottolineano che la fragilità, la disabilità funzionale e la compromissione cognitiva dovrebbero essere considerate nei modelli di rischio nei pazienti anziani, perché migliorano la predizione di mortalità e di complicanze. Ciò risulta particolarmente opportuno nelle donne anziane, che risultano spesso più fragili rispetto agli uomini¹³²⁻¹³⁴.

Gli studi clinici e le evidenze osservazionali mostrano che considerare solo l'età può essere fuorviante per la decisione terapeutica ottimale negli anziani con NSTEMI in cui, in generale, la strategia invasiva sembra avere dei vantaggi, soprattutto in termini di re-infarto e nuova rivascolarizzazione rispetto ad una strategia conservativa¹³⁵⁻¹⁴². Diversi studi prospettici hanno tuttavia suggerito che il beneficio in termini di esiti clinici della PCI negli anziani con NSTEMI diminuisce progressivamente con l'aumentare della fragilità, aumentando parallelamente il rischio di complicanze come insufficienza renale acuta, delirium e sanguinamento^{133,134,143,144}. Il MOSCA-FRAIL (Management Of Suspected Coronary Artery Disease in FRAIL Elderly Patients) è uno dei pochissimi trial clinici disegnati specificamente per pazienti anziani fragili. Si tratta di uno studio randomizzato multicentrico che ha randomizzato pazienti ≥ 70 anni (età media 86 anni) con NSTEMI e fragilità (CFS ≥ 4) a strategia invasiva in aggiunta alla terapia medica ottimizzata o strategia conservativa (sola terapia medica ottimizzata)^{145,146}. Il trial non ha dimostrato alcuna riduzione significativa dell'endpoint composito di morte, re-infarto o re-ospedalizzazione per cause cardiovascolari con la strategia invasiva. Nei pazienti con fragilità moderata-severa, la strategia invasiva non migliorava la sopravvivenza ed era

associata a maggiore incidenza di complicanze procedurali^{145,146}. Successivamente, il più grande trial di strategia sulla popolazione anziana (≥ 75 anni) con NSTEMI (CFS ≥ 5 in 1/5 dei pazienti arruolati), il SENIOR RITA (Older Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Randomized Interventional Treatment), ha dimostrato che in questa popolazione una strategia invasiva routinaria non migliora l'endpoint combinato di morte ed IMA rispetto a un approccio conservativo ad un follow-up mediano di circa 4 anni¹⁴⁷. Un'analisi specifica del SENIOR RITA sui pazienti fragili ha dimostrato risultati ancora peggiori della strategia invasiva routinaria anche in termini di ricorrenza di IMA¹⁴⁷. Questi dati confermano quindi che la fragilità non è solo un marcatore prognostico, ma uno strumento clinico utile a modulare la decisione terapeutica modificando il rapporto rischio/beneficio dell'invasività e supporta l'idea che non tutti i pazienti anziani con NSTEMI traggono beneficio dalla coronarografia routinaria, soprattutto se il rischio ischemico non è elevato.

Per tutte le suddette ragioni, il CTS ritiene opportuna una valutazione multidimensionale strutturata che includa la fragilità, la disabilità e lo stato cognitivo prima di decidere sulla strategia di trattamento negli anziani (≥ 75 aa) con diagnosi di NSTEMI che non siano a rischio molto alto, al fine di migliorare gli esiti clinici ed evitare il sotto-trattamento o il cosiddetto nichilismo terapeutico.

Q6. Nei pazienti con NSTEMI e MVD è sempre raccomandabile perseguire una rivascolarizzazione completa nell'ambito nello stesso ricovero?

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con NSTEMI e MVD può essere di beneficio perseguire una rivascolarizzazione completa nell'ambito dello stesso ricovero quando le lesioni coronariche residue sono angiograficamente e/o funzionalmente rilevanti (CdR IIb, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8); accordo 100%

Razionale: In Italia si eseguono circa 50.000 PCI all'anno (838/milione di abitanti) nei pazienti con diagnosi di NSTEMI¹⁴⁸. Sebbene la MVD (con stenosi $\geq 70\%$ del lume di ≥ 2 coronarie e/o $\geq 50\%$ del tronco comune) in questi pazienti sia frequentemente riscontrata (circa la metà dei casi), la strategia ottimale di rivascolarizzazione, ovvero se limitarsi al solo vaso colpevole o perseguire una rivascolarizzazione completa, è un tema clinico ancora dibattuto^{149,150}. Tuttavia, dati crescenti suggeriscono che una strategia di

rivascolarizzazione completa durante il ricovero per NSTEMI può portare a migliori esiti clinici rispetto alla sola rivascolarizzazione del vaso colpevole^{149,150}.

Il razionale fisiopatologico e clinico per la rivascolarizzazione immediata nei NSTEMI con MVD è che le lesioni non colpevoli possono rappresentare placche vulnerabili con potenziale progressione e rottura, predisponendo ad un precoce re-infarto^{149,150}. Una rivascolarizzazione completa immediata ha quindi il potenziale di ridurre gli eventi ischemici precoci. La valutazione fisiologica invasiva e l'imaging intracoronarico delle lesioni non colpevoli, sebbene poco impiegate nel nostro Paese¹⁴⁸, possono identificare con maggiore precisione quali stenosi sono emodinamicamente significative e meritano trattamento, ottimizzando la rivascolarizzazione completa e riducendo gli eventi correlati ad un sotto-trattamento^{1,151,152}.

Studi retrospettivi suggeriscono che nei pazienti con NSTEMI e MVD, la rivascolarizzazione multivasale è associata a minore incidenza di reinfarto, rivascolarizzazione non programmata e endpoint combinati di morte o reinfarto rispetto alla rivascolarizzazione del solo vaso colpevole^{150,153-155}. Il trial SMILE (Impact of Different Treatment in Multivessel Non ST Elevation Myocardial Infarction Patients: One Stage Versus Multistaged Percutaneous Coronary Intervention), uno studio randomizzato italiano di piccole dimensioni, ha confrontato la rivascolarizzazione completa in un'unica procedura rispetto a una strategia di PCI programmata (lesioni non colpevoli trattate durante lo stesso ricovero ma in un momento successivo) nei pazienti NSTEMI con MVD, mostrando minori eventi cardiovascolari avversi maggiori a 1 anno con la rivascolarizzazione completa immediata¹⁵⁶. Recentemente, un altro studio italiano, il trial FIRE (Functional-pathophysiology guided coronary intervention In Revascularization of Elderly patients), ha mostrato che, in pazienti ≥ 75 anni con IMA (65% con NSTEMI) e MVD, la rivascolarizzazione completa guidata da test di diagnostica funzionale invasiva risulta associata a un maggior beneficio clinico (mortalità, IMA, ictus e nuova rivascolarizzazione) rispetto alla strategia di PCI della sola lesione colpevole¹⁵⁷. Una meta-analisi recente di 6 studi comprendenti 8836 pazienti (di cui il 12% NSTEMI) con MVD ha mostrato che una strategia di rivascolarizzazione completa, rispetto alla rivascolarizzazione limitata al solo vaso colpevole dell'IMA, è associata ad una riduzione significativa di morte cardiovascolare e reinfarto, nonché di mortalità per tutte le cause¹⁵⁸. In generale quindi, la letteratura indica che la rivascolarizzazione completa è preferibile come strategia generale, sebbene i dati specifici sulla tempistica di rivascolarizzazione (immediata vs

programmata) restino limitati e suggeriscano che entrambe le strategie possano essere accettabili in contesti clinici selezionati.

Le linee guida ESC raccomandano che nei pazienti emodinamicamente stabili con NSTEMI e MVD, sia considerata la rivascolarizzazione completa, preferibilmente durante la procedura indice, specificando che tale raccomandazione si basa principalmente su studi osservazionali e dati di sottogruppi¹.

In corso è il trial COMPLETE-NSTEMI (Complete Revascularization Versus Culprit Lesion Only PCI in Patients With NSTEMI and Multivessel Disease), progettato specificatamente per confrontare la PCI della sola lesione colpevole vs la PCI di tutte le lesioni significative in NSTEMI con MVD. Nel frattempo il CTS ritiene che può essere considerato perseguire una rivascolarizzazione completa nell'ambito dello stesso ricovero nei pazienti con NSTEMI e MVD, eseguendo la PCI anche di lesioni non colpevoli se angiograficamente e/o funzionalmente rilevanti.

Q7. Nei pazienti con sospetto MINOCA è necessaria sempre l'esecuzione di un algoritmo diagnostico completo?

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con diagnosi di lavoro di MINOCA, in sala di emodinamica dovrebbe essere considerato un algoritmo diagnostico strutturato che includa coronarografia, imaging e fisiologia intracoronarici, e test di vasoreattività (CdR IIa, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8.5); accordo 90%

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con diagnosi di lavoro di MINOCA, la risonanza magnetica cardiaca dovrebbe essere considerata se non è stata stabilita una diagnosi definitiva sulla base dei test invasivi (CdR IIa, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8.5); accordo 81%

Razionale: Il termine MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) indica una condizione clinica in cui il paziente soddisfa i criteri clinici e/o bioumorali di IMA, sebbene non presenti all'angiografia delle stenosi significative ($\geq 50-70\%$ del lume) a carico delle coronarie epicardiche, in assenza di un'evidente diagnosi alternativa¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Questa definizione evidenzia come il MINOCA non sia un'entità unica, ma una diagnosi di lavoro che necessita di ulteriori accertamenti per identificare la causa

eziologica sottostante. Una meta-analisi su oltre 30.000 pazienti ha evidenziato che questa categoria di pazienti presenta una mortalità a 12 mesi di circa il 3.4% e di reinfarto pari al 2.6%, con un significativo impatto sulla ricorrenza dei sintomi, sui nuovi ricoveri per angina, sui costi sanitari e sulla qualità della vita¹⁵⁹. Questi dati dimostrano che il MINOCA ha rilevanti implicazioni cliniche e prognostiche che giustificano l'esecuzione di un'indagine diagnostica approfondita, integrata a test laboratoristici e metodiche di imaging di secondo livello, per identificare cause che possono influenzare la terapia e gli esiti. Ciò appare particolarmente rilevante nelle donne, che presentano MINOCA più frequentemente degli uomini e nelle quali vi è una maggiore prevalenza di meccanismi non aterosclerotici che verosimilmente porterebbero ad una misclassificazione diagnostica, qualora fosse applicato un approccio diagnostico incompleto¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Le cause fisiopatologiche sottostanti il MINOCA sono molto eterogenee e includono la natura coronarica (ad es. vasospasmo coronarico, disfunzione microvascolare, dissezione coronarica spontanea, ponte intramiocardico, embolia coronarica, placca non ostruttiva con erosione o rottura), non coronarica (ad es. patologie pericoronariche, miocardite, trauma, cardiomiopatie, sindrome di Takotsubo) o non cardiaca (ad es. sepsi, reazioni allergiche/ipersensibilità, insufficienza renale terminale, embolia polmonare, ictus). Sebbene recenti documenti di consenso restringano il campo di definizione del MINOCA, non includendo tutte le condizioni cliniche che non siano veri infarti ischemici¹⁶¹, sussiste una certa variabilità diagnostica per la quale la sola coronarografia spesso non è sufficiente a spiegare il meccanismo causale del MINOCA. Per tale motivo è necessario un algoritmo diagnostico multimodale che includa altre metodiche al fine di escludere cause alternative e identificare il meccanismo eziologico¹⁶²⁻¹⁶⁷. La risonanza magnetica cardiaca (CMR) è essenziale nella diagnosi di MINOCA per la sua capacità di caratterizzare il tessuto miocardico e di distinguere tra eziologie ischemiche e non ischemiche¹⁶⁸. Un recente studio osservazionale ha mostrato che la CMR ha la capacità di rilevare anomalie strutturali in una parte significativa dei pazienti con MINOCA e che un approccio multimodale (CMR + imaging intracoronarico) identifica una causa diagnostica nel >80% dei casi, con una particolare specificità nelle pazienti di sesso femminile. Le linee guida ESC raccomandano che tutti i pazienti con diagnosi di lavoro di MINOCA debbano essere sottoposti a un algoritmo diagnostico completo per differenziare il vero MINOCA da diagnosi alternative, impiegando l'ecocardiogramma (per escludere cardiomiopatie o miocarditi), la CMR (per distinguere cause ischemiche da non ischemiche), l'imaging intracoronarico (per rilevare cause endoluminali non visibili alla

coronarografia), ed un eventuale test di vasoreattività coronarica (per identificare un eventuale spasmo coronarico)¹. Ciò consentirebbe di identificare cause specificamente trattabili, evitare diagnosi errate o ritardate, profilare la prognosi e personalizzare la terapia in base all'eziologia sottostante, nonché escludere cause non-cardiache o non ischemiche che possono simulare una SCA. L'identificazione corretta della causa avrebbe quindi un impatto diretto sulla gestione terapeutica, sulla stratificazione del rischio e un follow-up personalizzato, nonché sugli esiti clinici a lungo termine.

Recentemente il PROMISE, un trial multicentrico italiano, sebbene di piccole dimensioni (n=101), ha dimostrato che un trattamento personalizzato del MINOCA (che si avvaleva di imaging intracoronarico in caso di sospetta instabilità di placca sulla base dell'esame coronarografico, di test all'acetilcolina intracoronarica per la valutazione della vasoreattività coronarica, ecocardiogramma nel sospetto di eziologia embolica e/o CMR) può identificare la causa di MINOCA nell'80% dei casi e, con una terapia appropriata, migliora lo stato anginoso e la qualità della vita rispetto alla gestione standard¹⁶⁹.

Considerando i dati della letteratura disponibili e la variabilità di disponibilità di CMR sul territorio nazionale, il CTS ha approvato due raccomandazioni distinte sull'algoritmo diagnostico nei pazienti con diagnosi di lavoro di MINOCA, privilegiando l'utilizzo dell'approccio invasivo in sala di emodinamica e riservando la CMR nei casi in cui non sia stabilita una diagnosi definitiva sulla base dei test invasivi, come peraltro suggerito da documenti di consenso internazionali¹⁶⁰.

Q8. L'imaging intracoronarico dovrebbe essere sempre utilizzato per ottimizzare il risultato dell'angioplastica?

Risposta/raccomandazione: L'imaging intracoronarico è raccomandato per ottimizzare il trattamento delle lesioni complesse a carico del tronco comune non protetto e della biforcazione complessa della discendente anteriore prossimale (CdR I, LdE A)

Esito del voto dei delegati: Mediana 7 (Q1-Q3:7-8); accordo 76%

Risposta/raccomandazione: L'imaging intracoronarico dovrebbe essere considerato per ottimizzare il trattamento delle lesioni complesse a carico degli altri segmenti coronarici (CdR IIa, LdE A)

Esito del voto dei delegati: Mediana 7.5 (Q1-Q3:7-8); accordo 82% (seconda votazione)

Razionale: L'angiografia coronarica, sebbene rimanga il gold standard per la diagnosi di stenosi coronariche, fornisce informazioni limitate nel contesto della PCI, specialmente se complessa. Essa, infatti, non visualizza con estrema accuratezza la dimensione reale del lume e della parete vasale e non misura direttamente l'espansione dello stent, la relativa apposizione alla parete vasale, eventuali trombi intrastent o la presenza di complicanze procedurali come micro-dissezioni residue in modo affidabile. Nel contesto di una SCA, dove la placca ha spesso una sovrapposizione di materiale trombotico e/o presenta caratteristiche complesse, le sole immagini angiografiche possono sottostimare la qualità del risultato procedurale¹⁵².

L'imaging intracoronarico (principalmente IVUS – Intravascular Ultrasound – e OCT – Optical Coherence Tomography) fornisce una valutazione morfologica ad alta risoluzione delle arterie coronariche e consente una precisa ottimizzazione del risultato procedurale, costituendo ad oggi, un importante strumento di ausilio in tutte le fasi della PCI. In particolare, in fase pre-PCI, l'imaging definisce la dimensione corretta del vaso e la lunghezza della lesione, guida la selezione dello stent e la strategia di preparazione della lesione, soprattutto in presenza di calcio o trombo intracoronarico. Nella fase intra-procedurale l'imaging intracoronarico identifica una possibile espansione incompleta dello stent, la malapposizione, le micro-dissezioni ai margini dello stent e la protrusione di materiale trombotico nel lume vasale (tutti fattori associati a rischio aumentato di trombosi intrastent ed eventi avversi), permettendo di ottimizzare il risultato procedurale e migliorare l'esito della PCI^{152,170-172}. Questo livello di dettaglio non è raggiungibile con l'angiografia da sola e giustifica l'uso dell'imaging intracoronarico come standard di ottimizzazione delle PCI.

Studi osservazionali e trial clinici randomizzati che hanno confrontato la PCI guidata vs non guidata da IVUS e OCT in pazienti con SCA, hanno suggerito che la PCI con imaging intracoronarico è associata ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto alla sola coronarografia¹⁷³⁻¹⁹⁰. Successive meta-analisi su migliaia di pazienti con SCA hanno confermato che le PCI guidate da imaging intracoronarico sono associate ad una riduzione della mortalità per tutte le cause e della mortalità cardiaca oltre che degli eventi cardiovascolari avversi rispetto alla sola angiografia, in maniera coerente per tutte le tipologie di lesioni coronariche^{191,192}. In aggiunta, confronti diretti hanno recentemente dimostrato che l'OCT impiegato durante PCI si associa ad esiti comparabili con l'IVUS¹⁷⁹, per cui la scelta del device deve essere basata sulle caratteristiche anatomiche della lesione e cliniche del paziente, nonché sull'esperienza dell'operatore e del centro.

Sulla base di queste evidenze, le più recenti linee guida e documenti di consenso raccomandano l'uso di imaging intracoronarico per guidare la PCI nei pazienti SCA, soprattutto nei casi di lesioni complesse^{1,22}. Analogamente, sebbene l'imaging intracoronarico sia ampiamente disponibile nei laboratori di emodinamica italiani ma largamente sottoutilizzato (<10% delle PCI totali, con significative variazioni regionali)¹⁴⁸, il CTS ritiene che l'impiego dell'imaging intracoronarico per ottimizzare il trattamento percutaneo di lesioni complesse nei pazienti con SCA, soprattutto se a carico di segmenti coronarici che sottendono ampie aree di distribuzione, rappresenta ad oggi un approccio che deve essere considerato al fine di ridurre gli eventi cardiovascolari avversi.

Q9. Nei pazienti con ECG post-arresto cardiaco senza sopraslivellamento del tratto ST ed emodinamicamente stabili, con profilo di rischio cardiovascolare moderato/alto, è raccomandabile eseguire una coronarografia immediata?

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con ECG post-arresto cardiaco senza sopraslivellamento del tratto ST, di verosimile origine ischemica ed emodinamicamente stabili, può essere considerato eseguire una coronarografia precoce (CdR IIb, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8); accordo 79%

Razionale: La causa più frequente di arresto cardiaco extra-ospedaliero (OHCA) di probabile etiologia cardiaca è l'ischemia coronarica acuta. Anche in assenza di sopraslivellamento persistente del tratto ST all'ECG dopo ripresa spontanea dell'attività circolatoria (ROSC), una parte significativa di pazienti può avere una coronaropatia significativa, incluse occlusioni coronariche totali e/o lesioni instabili e/o MVD¹⁹³⁻¹⁹⁶. Alcuni studi osservazionali riportano prevalenze di stenosi coronarica significativa fino al 70% in questo gruppo di pazienti, con occlusioni acute trombotiche tra il 17% ed il 33%¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Questo implica che l'assenza di sopraslivellamento del tratto ST all'ECG non esclude completamente una causa ischemica trattabile e che la sola strategia basata sull'ECG, che dopo ROSC può avere un'elevata percentuale di falsi negativi per ischemia, può sottostimare la presenza di una malattia coronarica significativa²⁰⁰. Questo è particolarmente importante in pazienti con profilo di rischio cardiovascolare moderato/alto, dove la prevalenza di coronaropatia significativa è più elevata.

La letteratura scientifica sul ruolo della coronarografia dopo OHCA in assenza di sopraslivellamento persistente del tratto ST all'ECG mostra risultati contraddittori. Alcuni

studi osservazionali hanno evidenziato che in questo sottogruppo di pazienti, la coronarografia precoce (entro 24 h) può essere associata ad una migliore sopravvivenza a breve e lungo termine con una migliore gestione diagnostica e terapeutica complessiva²⁰¹⁻²⁰³. Al contrario, studi clinici randomizzati, inclusi i recenti trial in aperto TOMAHAWK (Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation) e COACT (Coronary Angiography After Cardiac Arrest Trial) con oltre 500 pazienti randomizzati per ciascuno studio, non hanno mostrato vantaggi significativi in termini di mortalità o esiti neurologici tra l'approccio di coronarografia immediata vs strategia ritardata o selettiva nei pazienti senza soprasslivellamento persistente del tratto ST post-ROSC²⁰⁴⁻²¹⁰. Analogamente, le meta-analisi e le revisioni sistematiche della letteratura hanno raccolto evidenze contrastanti tra studi osservazionali in cui la coronarografia precoce è associata a migliori esiti a lungo termine, ed i dati di trial randomizzati che invece non confermano un beneficio chiaro per mortalità ed altri esiti cardiovascolari a breve termine dell'approccio invasivo precoce (soprattutto nel sesso femminile)^{211,212}. Le linee guida stabiliscono che l'angiografia precoce è ragionevole in pazienti con ROSC dopo OHCA di probabile causa cardiaca anche senza soprasslivellamento del tratto ST, soprattutto se sono presenti instabilità emodinamica o segni clinici di ischemia e se non sussistono cause non coronariche possibilmente responsabili dell'arresto cardiaco¹. Documenti di consenso, suggeriscono, in maniera condivisibile, che prima di una eventuale coronarografia post-ROSC in pazienti stabili senza soprasslivellamento del tratto ST bisognerebbe valutare il rischio/beneficio della procedura considerando ed integrando la storia anamnestica, la presenza di instabilità elettrica o emodinamica, persistenti segni di ischemia miocardica, il danno neurologico post-arresto, l'ECG ed il ritmo cardiaco pre-arresto ed i dati ecocardiografici e strumentali²¹³. Il trial DISCO (Direct or Subacute Coronary Angiography in Out-of-Hospital Cardiac Arrest), attualmente in corso, che sta randomizzando circa 1000 pazienti senza soprasslivellamento del tratto ST post-ROSC ad una coronarografia precoce (<120 minuti) vs differita fornirà ulteriori indicazioni sull'impiego e sui possibili sottogruppi che potrebbero beneficiare di una angiografia immediata. Nel frattempo, nel contesto di un ECG post-ROSC senza soprasslivellamento persistente del tratto ST, il CTS ritiene che una coronarografia precoce può essere considerata in caso di pazienti con OHCA di verosimile origine ischemica ed emodinamicamente stabili.

Q10. Nei pazienti con diagnosi di STEMI ed esordio dei sintomi >12 ore e <3 giorni è utile eseguire una coronarografia, se non sono presenti controindicazioni?

Risposta/raccomandazione: La coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione è raccomandata nei pazienti con STEMI insorto da > 12 ore, con ischemia persistente, instabilità emodinamica o elettrica (CdR I, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3: 8-9); accordo 97%

Risposta/raccomandazione: La coronarografia e l'eventuale rivascolarizzazione può essere considerata nei pazienti stabili con STEMI tra 12 e 48 ore dall'insorgenza dei sintomi (CdR IIb, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3: 7-8); accordo 88%

Risposta/raccomandazione: La coronarografia può essere considerata nei pazienti stabili con STEMI > 48 ore dall'insorgenza dei sintomi (CdR IIb, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3: 7-8); accordo 89%

Razionale: Nei pazienti con STEMI che si presentano entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi, l'efficacia della PCI è ben consolidata e supportata da robuste evidenze cliniche^{1,22,215}. Tuttavia, una quota significativa di pazienti (circa il 12% in registri contemporanei)^{216,217} arriva in Ospedale oltre 12 ore dall'inizio dei sintomi, spesso per motivi logistici o ritardi nel riconoscimento della sintomatologia (soprattutto donne ed anziani)^{218,219}, e pone questioni cliniche specifiche riguardo all'utilità della coronarografia e della possibile rivascolarizzazione coronarica.

Di fatto, dopo la fase acuta di occlusione coronarica, il danno miocardico evolve rapidamente e la finestra di possibilità di salvare miocardio ischemico si riduce con il passare del tempo²¹⁵. Tuttavia, non tutti i territori miocardici sono completamente ed irrimediabilmente danneggiati già dopo 12 ore, soprattutto se esistono collaterali coronarici o flusso residuo parziale nel territorio coronarico responsabile dell'IMA²²⁰⁻²²².

Le linee guida ESC presentano raccomandazioni differenziate secondo l'intervallo temporale dall'insorgenza della sintomatologia¹. Entro le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi la PCI primaria è altamente raccomandata per tutti i pazienti STEMI eleggibili, con beneficio chiaro sulla mortalità e sugli eventi maggiori; oltre 12 ore e fino a 48 ore, una strategia di angiografia coronarica urgente con possibile PCI, se indicata, deve essere

considerata nei pazienti senza sintomi persistenti, basandosi principalmente sui dati dello studio randomizzato OAT (Occluded Artery Trial)^{223,224}; oltre 48 ore dai sintomi la coronarografia è raccomandata qualora vi siano segni di ischemia persistente o instabilità emodinamica, ma una PCI routinaria di un'arteria totalmente occlusa non è indicata in modo sistematico. Di fatto, le stesse linee guida sottolineano che, qualunque sia il tempo di presentazione, la presenza di ischemia persistente, instabilità emodinamica o aritmie potenzialmente letali costituiscono un'indicazione all'angiografia e alla possibile rivascolarizzazione¹.

Il potenziale beneficio clinico di una PCI tardiva può riflettere diversi aspetti fisiopatologici come la riduzione dell'estensione dell'IMA e la limitazione dell'espansione della necrosi a favore di un più favorevole rimodellamento ventricolare; il ripristino del flusso coronarico in aree con persistenza di miocardio vitale; e la riduzione del rischio di aritmie ventricolari tardive, scompenso cardiaco e rivascolarizzazioni ripetute²²⁵. D'altro canto, dopo ischemia prolungata, il microcircolo coronarico può essere gravemente compromesso ed una riperfusione meccanica potrebbe limitare ulteriormente il recupero funzionale e favorire un maggior danno cellulare, portando a possibili complicanze meccaniche^{226,227}. Ciò implica una selezione accurata del paziente a cui proporre la PCI sulla base di caratteristiche cliniche, emodinamiche e strutturali all'imaging non invasivo.

Studi sperimentali e osservazionali indicano che una certa quantità di miocardio può essere ancora suscettibile a beneficio da riperfusione anche oltre le 12 ore dall'inizio dei sintomi^{228,229}. Un piccolo trial randomizzato ha confrontato una strategia invasiva (coronarografia con PCI, quando indicata) vs. trattamento conservativo in pazienti con STEMI che si presentavano tra 12 e 48 ore dall'esordio dei sintomi²²⁹. La strategia invasiva ha determinato una significativa riduzione della dimensione dell'infarto misurata mediante imaging nucleare, rispetto alla gestione conservativa. Diversi studi osservazionali hanno anche confrontato esiti clinici in pazienti con STEMI trattati con intervento coronarico oltre 12 ore dall'insorgenza dei sintomi rispetto a quelli trattati in modo conservativo, suggerendo un beneficio della PCI tardiva in termini di mortalità intraospedaliera e a lungo termine^{230,231}. Successive meta-analisi su PCI tardive (12–60 giorni) indicano miglioramenti nella funzione cardiaca e sopravvivenza nei pazienti sottoposti a PCI tardiva rispetto alla terapia medica conservativa²³²⁻²³⁵. Questi risultati suggeriscono che il ripristino del flusso coronarico attraverso la PCI tardiva può ancora fornire un beneficio clinico, sebbene la massa di miocardio salvabile sia ovviamente inferiore rispetto alla riperfusione precoce. È importante tuttavia riconoscere che le

principali evidenze sulla PCI tardiva oltre 12 ore derivano spesso da studi osservazionali, registri clinici e trial datati che spesso non presentavano endpoint clinici primari di mortalità. D'altro canto, alcuni studi randomizzati più ampi specificamente disegnati per pazienti STEMI con esordio tardivo dei sintomi presentano limiti nella potenza statistica per esiti clinici duraturi e limitazioni nella selezione dei pazienti (es. presenza o assenza di miocardio vitale, circoli collaterali, fattori di rischio) che potrebbero massimizzare il beneficio della PCI tardiva.

In conclusione, nei pazienti con STEMI e insorgenza dei sintomi tra >12 ore e <3 giorni, in assenza di controindicazioni, è clinicamente ragionevole considerare l'esecuzione della coronarografia; le strategie di rivascolarizzazione vanno invece personalizzate e considerate soprattutto nei pazienti con un esordio dei sintomi <48 ore e/o qualora sussistano segni persistenti di ischemia, instabilità emodinamica o aritmie potenzialmente letali.

Q11. Nei pazienti con diagnosi di STEMI a basso rischio emorragico ed esordio dei sintomi <3 ore che giungono in Ospedali di aree rurali, non dotati di emodinamica, o soccorsi sul territorio, con un tempo stimato di trasferimento al centro hub >60' è ragionevole considerare la trombolisi sistemica?

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con diagnosi di STEMI a basso rischio emorragico ed esordio dei sintomi <3 ore che giungono in Ospedali non dotati di emodinamica, o che vengono soccorsi sul territorio, in aree remote, con un tempo stimato alla PCI >120 minuti, è raccomandata la trombolisi sistemica (CdR I, LdE A)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-9); accordo 93%

Razionale: La riperfusione tempestiva dello STEMI è il principale determinante di salvataggio della massa miocardica e di conseguente riduzione di mortalità^{215,236}. Le linee guida internazionali concordano che la PCI primaria (PCI eseguita nello STEMI) è il trattamento di scelta per i pazienti con STEMI ed esordio dei sintomi entro le 12 ore, se può essere effettuata in tempi ottimali, idealmente con un intervallo temporale <120 minuti dal primo contatto medico (ovvero l'ECG diagnostico per STEMI)^{1,22}. Tuttavia, quando la PCI primaria non può essere eseguita entro 120 minuti dal primo contatto medico, le linee guida raccomandano la fibrinolisi come alternativa ripерfusiva. In aggiunta, le medesime linee guida sottolineano che nei pazienti che si presentano precocemente in Ospedale (<

2-3 ore dall'esordio dei sintomi), l'efficacia della trombolisi è elevata, considerando che il beneficio assoluto in termini di riduzione della necrosi e della mortalità aumenta con la precocità dell'erogazione del farmaco¹. Queste raccomandazioni si basano su un ampio corpus di trial randomizzati e meta-analisi che confrontano PCI primaria vs trombolisi in diversi scenari clinici²³⁷⁻²⁴¹.

Uno dei cardini delle suddette raccomandazioni è la strutturazione di reti territoriali coordinate (hub & spoke) con attivazione rapida dei servizi di emergenza, esecuzione immediata dell'ECG e del triage, e trasporto appropriato al centro dotato di un servizio di reperibilità h24 (centro hub) per l'esecuzione della PCI primaria^{1,22}. Tuttavia, in molte aree rurali, il trasferimento al centro hub, per i pazienti che si recano in Ospedali spoke o vengono soccorsi sul territorio, può richiedere tempi prolungati (oltre 120 minuti), rendendo spesso irrealistico il raggiungimento degli obiettivi temporali delineati dalle linee guida. Queste limitazioni logistiche sono documentate anche da registri real-world che mostrano difficoltà nel soddisfare i suddetti obiettivi di tempo anche in Paesi con reti STEMI ben organizzate, soprattutto ove sussistono limitazioni orografiche²⁴²⁻²⁴⁶. Questo è il caso anche dell'Italia, uno dei Paesi europei con la morfologia più complessa: circa il 35% del territorio è montuoso, con strade tortuose e passi alpini o appenninici chiusi nei periodi invernali e conseguente isolamento di piccoli comuni montani. A ciò si aggiungono le isole, alcune molto popolate nei mesi estivi, ove spesso si deve ricorrere al trasporto marittimo o aereo per raggiungere centri ove è possibile eseguire la PCI primaria. In tal senso, i dati del registro Rete Ima Web-2 documentavano, circa 10 anni fa, che circa il 6% della popolazione italiana viveva in aree che distavano più di un'ora da un centro hub¹⁵. In tali contesti, la somministrazione tempestiva del trombolitico, dopo adeguata formazione del personale sanitario e formulando protocolli chiari e condivisi, può assumere un ruolo ancora cruciale ed attuale, riducendo i tempi di trattamento e conseguentemente migliorando gli esiti rispetto alla riperfusione meccanica tardiva. In particolare, nei pazienti con infarto esteso, basso rischio di sanguinamento e esordio dei sintomi precoce, il potenziale beneficio di una somministrazione rapida di trombolitico supera il rischio emorragico associato alla terapia, soprattutto quando la PCI primaria non è eseguibile nei tempi raccomandati. In tal senso, è necessaria ovviamente una accurata selezione del paziente, non sottovalutando le presentazioni atipiche della sintomatologia dolorosa (soprattutto nel sesso femminile e nella popolazione anziana), un corretto dosaggio per peso/età ed una valutazione rigorosa del rischio emorragico e delle controindicazioni alla trombolisi. Una volta che la trombolisi è stata somministrata con successo, è

raccomandato il trasferimento immediato presso il centro hub per eseguire la coronarografia, al fine di confermare il successo della riperfusione e trattare eventuali lesioni coronariche residue. Questa combinazione ottimizza l'esito complessivo, particolarmente nei contesti dove la PCI primaria è logisticamente difficoltosa. Tale approccio è stato validato anche dallo studio STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction), un trial clinico internazionale in cui la trombolisi precoce, seguita da coronarografia nei pazienti che si presentavano <3 ore dall'esordio dei sintomi, si è dimostrata non inferiore alla PCI primaria quando quest'ultima non era disponibile rapidamente (<60 minuti dal primo contatto medico)^{247,248}. Appare importante precisare che dopo un'analisi ad interim dello STREAM, è stato osservato un numero più alto di emorragie intracraniche negli anziani (≥75 anni) trattati con la dose standard di trombolitico, per cui il protocollo è stato modificato dimezzando la dose in questa popolazione e rendendo accettabile il generale beneficio riperfusivo del trattamento farmaco-invasivo²⁴⁷.

In conclusione, nei pazienti con diagnosi di STEMI che vengono assistiti in aree remote e presentano basso profilo di rischio emorragico, esordio dei sintomi < 3 ore, ed un tempo stimato di trasferimento per l'esecuzione della PCI >120 minuti, è raccomandato l'impiego della trombolisi sistemica precoce come strategia riperfusiva primaria.

Q12. Nei pazienti con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno è ragionevole l'impiego routinario di una pompa di flusso microassiale prima di una rivascolarizzazione percutanea?

Risposta/raccomandazione: In pazienti selezionati con IMA complicato da shock cardiogeno, l'impiego di una pompa di flusso microassiale dovrebbe essere considerato prima della rivascolarizzazione percutanea coronarica (CdR IIa, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8); accordo 96%

Razionale: Lo shock cardiogeno nei pazienti con SCA, caratterizzato da ridotta gittata cardiaca ed ipoperfusione sistemica nonostante un'adeguata volemia, si associa ad insufficienza multiorgano, disfunzione miocardica progressiva e mortalità elevata (40–50% a 30 giorni), se non trattato tempestivamente^{1,22}. La tempestiva rivascolarizzazione coronarica tramite PCI è un cardine del trattamento delle SCA ed è volto a migliorare il flusso coronarico e salvare la maggiore quantità di miocardio ischemico²⁴⁹⁻²⁵¹. Tuttavia, nei

casi severi di shock cardiogeno, il solo ripristino del flusso coronarico può non essere sufficiente a interrompere il circolo vizioso di ipoperfusione e disfunzione ventricolare, ove il ventricolo sinistro gravemente compromesso non riesce a mantenere una gittata adeguata anche dopo la PCI.

La pompa di flusso microassiale è progettata per ridurre il lavoro del ventricolo sinistro (*unloading*) abbassando la pressione telediastolica e diminuendo il consumo di ossigeno miocardico; per migliorare la perfusione sistemica, aumentando la gittata cardiaca e stabilizzando la pressione arteriosa; per favorire la perfusione coronarica indirettamente tramite aumento del flusso sistemico e riduzione delle resistenze post-carico. Questo effetto emodinamico può preparare fisiologicamente il paziente alla PCI, attenuando l'instabilità correlata alla procedura e migliorando la perfusione d'organo prima della rivascolarizzazione²⁵².

Dati retrospettivi suggeriscono che l'inserimento di una pompa di flusso microassiale prima della PCI nei pazienti con SCA complicata da shock cardiogeno è associato ad un migliore recupero funzionale ventricolare e ad una riduzione della mortalità a breve e medio termine rispetto all'uso post-PCI²⁵³⁻²⁵⁷. Uno studio prospettico osservazionale ha riportato una migliore sopravvivenza ospedaliera e a 6 mesi quando la pompa di flusso microassiale veniva posizionata prima di PCI rispetto a dopo la rivascolarizzazione nei pazienti con arresto cardiaco e shock post-infarto²⁵⁸. Il primo trial clinico randomizzato di dimensioni significative a dimostrare un beneficio in termini di mortalità con il posizionamento routinario di un dispositivo di supporto microassiale nei pazienti con shock cardiogeno post-IMA è stato il trial DanGer Shock²⁵⁹, pubblicato in seguito alle più recenti linee guida ESC. In questo studio, il gruppo randomizzato alla pompa di flusso microassiale (posizionata per almeno 48 ore, salvo complicanze, prima o dopo la PCI o entro 12 ore dalla diagnosi di shock cardiogeno) ha mostrato una riduzione significativa della mortalità a 6 mesi e a lungo termine²⁶⁰, nonostante un incremento di sanguinamenti maggiori e complicanze correlate al dispositivo, rispetto ai pazienti randomizzati alla terapia standard. Il beneficio in termini di sopravvivenza, era maggiormente evidente negli uomini, nei più giovani (≤ 67 anni) e nei soggetti con pressione arteriosa media ≤ 63 mmHg²⁵⁹. E' d'uopo tuttavia sottolineare che una recente meta-analisi che ha incluso trial randomizzati comparativi di supporto meccanico vs controllo in questo contesto, includendo il Danger Shock, non ha dimostrato un beneficio significativo di mortalità complessiva con l'uso routinario di supporto meccanico rispetto alla terapia standard a 6 mesi²⁶¹. Questo risultato era indipendente dal tipo di dispositivo (quindi inclusa la pompa di

flusso microassiale), ed inoltre, come atteso, l'impiego di sistemi di supporto meccanico era associato a maggiore incidenza di sanguinamento e complicanze vascolari rispetto ad una strategia che non prevedeva il supporto meccanico²⁶¹.

L'impiego di sistemi supporto nel paziente in shock cardiogeno va quindi personalizzato ed il beneficio del posizionamento pre-PCI va valutato in un contesto multidisciplinare di gestione dello shock cardiogeno, considerando le disponibilità del centro e l'esperienza per l'impianto e la gestione del dispositivo, e determinando il rischio di ritardi nella rivascolarizzazione, il possibile danno renale, nonché il rischio neurologico, emorragico e vascolare.

I dati italiani del registro AltShock-2²⁶² documentano che un sistema di supporto meccanico è impiegato nel 74.5% dei pazienti con shock cardiogeno e SCA nel nostro Paese, e tra questi, il 18% circa dei casi riceve una pompa di flusso microassiale.

Alla luce delle suddette evidenze, il CTS ritiene che, in pazienti selezionati con IMA complicato da shock cardiogeno, l'impiego di una pompa di flusso microassiale debba essere considerato prima della rivascolarizzazione percutanea.

Q13. Nei pazienti con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno e MVD è ragionevole eseguire subito l'angioplastica anche di lesioni non colpevoli, se si stima che queste possano essere trattate facilmente ed in breve tempo?

Risposta/raccomandazione: Nei pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno e MVD può essere considerato eseguire l'angioplastica anche di lesioni non colpevoli, se si stima che queste possano essere trattate facilmente ed in breve tempo (CdR IIb, LdE B)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8); accordo 91%

Razionale: Lo shock cardiogeno è una complicanza grave dell'IMA, associata a MVD in oltre il 70–80% dei casi^{263,264}. In generale, secondo le linee guida attuali, la strategia raccomandata nei pazienti con IMA e shock cardiogeno con MVD consiste nell'intervenire immediatamente solo sulla lesione responsabile dell'IMA (cosiddetta colpevole) per ripristinare il flusso coronarico, e considerare la rivascolarizzazione delle altre lesioni non colpevoli in un secondo tempo, dopo stabilizzazione emodinamica, laddove clinicamente indicato¹. Ciò implica che, in linea generale, non è attualmente raccomandato eseguire routinariamente la PCI immediata delle lesioni non colpevoli nei pazienti con shock

cardiogeno e MVD; tuttavia, esistono ragioni fisiopatologiche e cliniche che possono far considerare strategie più aggressive in casi selezionati.

L'evidenza su cui si basano le raccomandazioni delle attuali linee guida è rappresentata dal trial randomizzato CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock)²⁶⁵, che ha confrontato la PCI della sola lesione colpevole con possibile rivascolarizzazione programmata delle non colpevoli vs PCI multivasale immediata. A 30 giorni, la strategia della PCI della sola lesione colpevole ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint combinato di morte o necessità di terapia renale sostitutiva rispetto alla multivasale immediata. La differenza era principalmente dovuta a una minore mortalità nel gruppo trattato solo sulla lesione colpevole. Analisi successive hanno confermato questi risultati anche a 1 anno di follow-up²⁶⁶. L'ipotesi fisiopatologica addotta per il peggior esito osservato nello studio CULPRIT-SHOCK nel braccio PCI immediata è che, nei pazienti con shock cardiogeno, l'instabilità emodinamica acuta e l'ipoperfusione comporta un'elevata vulnerabilità alle variazioni emodinamiche indotte dalla PCI multivasale ed inoltre il trattamento di più lesioni nella fase acuta può aumentare la durata della procedura, aumentare la quantità di mezzo di contrasto (con rischio di nefropatia) ed aggravare ulteriormente l'instabilità emodinamica²⁶⁷. Ciò non esclude che il completamento della rivascolarizzazione nei pazienti con MVD debba essere programmato a breve dalla PCI della lesione colpevole, come suggerito dalle linee guida sopracitate, in quanto la rivascolarizzazione incompleta, anche nei pazienti con IMA che si presentano con shock cardiogeno, è uno dei fattori prognostici più importanti di mortalità a medio e lungo termine²⁶⁷.

Pur nella raccomandazione generale di limitare l'intervento alla sola lesione colpevole, alcuni scenari clinici possono giustificare una PCI multivasale immediata o precoce, ad esempio se vi è incertezza sull'identificazione della vera lesione colpevole in presenza di più lesioni critiche o quando esistono lesioni non colpevoli con flusso coronarico compromesso o che hanno la possibilità di contribuire all'instabilità clinica, o lesioni di facile approccio interventistico o che sottendono un ampio territorio ischemico. A tal riguardo analisi di trial controllati, tra cui lo stesso CULPRIT-SHOCK suggeriscono che è proprio il tentativo di eseguire PCI complesse (come a es. occlusione coronariche croniche)²⁶⁸ che in questo contesto clinico ha impattato sul peggior esito della PCI multivasale in acuto.

Un approccio selettivo ed individualizzato nella PCI multivaso immediata dei pazienti con IMA e shock cardiogeno appare quindi ragionevole, ed è già attuato nella pratica clinica, come dimostrato dalla valutazione di recenti studi randomizzati ed osservazionali²⁶³⁻²⁶⁸.

Q14. E' ragionevole che tutti i pazienti con infarto miocardico a rischio non elevato siano routinariamente ricoverati in letti di degenza (senza transitare dall'UTIC) subito dopo una riperfusione miocardica efficace?

Risposta/raccomandazione: Per i pazienti con STEMI e per quelli con NSTEMI a rischio molto alto (STEMI like) è raccomandato il ricovero in UTIC dopo rivascolarizzazione per almeno 24 ore (CdR I, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7.5-8.5); accordo 100%

Risposta/raccomandazione: I pazienti con NSTEMI a rischio non elevato, dopo la rivascolarizzazione, dovrebbero essere allocati in degenza, purché sottoposti a monitoraggio telemetrico (CdR IIa, LdE C)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-9); accordo 100%

Razionale: Negli ultimi anni, il profilo clinico dei pazienti con IMA è profondamente cambiato, così come la frequenza delle complicanze precoci gravi²⁶⁹. La necessità di un ricovero in Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) di tutte le SCA è quindi oggi oggetto di revisione nel contesto di una focalizzazione sul rischio individuale, piuttosto che su un approccio generico ed universalistico.

Le UTIC rappresentano un livello di cure ad alta intensità, con risorse diagnostico-assistenziali importanti ma numericamente limitate. Un ricovero routinario di pazienti a basso rischio in UTIC può contribuire ad un ritardo nell'accesso di pazienti ad alto rischio oltre ad aumentare i costi senza chiari benefici di esito clinico. Una gestione stratificata in base al rischio consente di allocare le risorse di monitoraggio intensivo a chi ne ha realmente bisogno, ottimizzando l'efficienza dell'assistenza critica. Una degenza ottimizzata in un reparto di cardiologia con monitoraggio elettrocardiografico continuativo, ma senza l'intensità assistenziale dell'UTIC, riduce questi rischi e favorisce la mobilitazione precoce, una maggiore educazione alla prevenzione secondaria ed il coinvolgimento attivo del paziente nel percorso diagnostico/terapeutico.

Un recente studio osservazionale su pazienti con SCA emodinamicamente stabili dopo PCI ha confrontato la gestione in UTIC vs reparto di degenza generale²⁷⁰. Nei 5.736 pazienti analizzati, esclusi quelli con supporto meccanico o shock cardiogeno, i pazienti gestiti in reparto dopo PCI non presentavano differenze di mortalità in fase precoce rispetto a quelli ricoverati in UTIC²⁷⁰. Questo tipo di evidenza osservazionale suggerisce che una gestione routinaria in UTIC per tutti i pazienti, inclusi quelli a basso rischio consolidato, non comporti necessariamente un vantaggio clinico quando le condizioni sono stabili e controllate.

Secondo le linee guida ESC per la gestione delle SCA, il ricovero in UTIC è raccomandato per i pazienti NSTEMI a rischio molto alto o cosiddetti STEMI-like (ovvero quelli con instabilità emodinamica o shock cardiogeno, edema polmonare acuto o scompenso cardiaco acuto secondario ad ischemia miocardica, aritmie ventricolari maligne, arresto cardiaco rianimato, dolore toracico persistente o ischemia ricorrente o refrattaria con eventuali alterazioni dinamiche del tratto ST all'ECG, o complicanze meccaniche sospette)¹. Al contrario, nei pazienti con profilo di rischio più basso, emodinamicamente stabili e senza complicanze precoci, non è esplicitamente raccomandata la degenza di routine in UTIC, pur essendo implicito che debba esistere un setting intermedio con monitoraggio appropriato in grado di rilevare cambiamenti clinici e lasciando spazio alla valutazione clinica individuale basata su strumenti di stratificazione del rischio. In altri termini, la raccomandazione è basata sulla presenza di modificatori di rischio acuto piuttosto che sull'identificazione della diagnosi di IMA in sé.

Dati recenti di studi epidemiologici suggeriscono che in Italia la maggioranza dei pazienti con IMA viene ricoverata in UTIC dopo una PCI, eseguita nella quasi totalità dei casi con approccio transradiale, con una degenza mediana in UTIC pari a 4 giorni^{19,21}. Altri piccoli studi osservazionali condotti nel nostro Paese hanno dimostrato che il precoce ritrasferimento dai centri hub alla degenza dotata di telemetria delle cardiologie spoke è sicuro ed efficace nei pazienti con IMA che non presentano un rischio clinico molto alto, sottoposti a rivascolarizzazione di successo^{271,272}. Dati amministrativi, infine, generati dalle schede di dimissione ospedaliera italiani, hanno recentemente dimostrato che il passaggio dei pazienti con IMA in un reparto di cardiologia (degenza e/o UTIC) migliora la prognosi ad un anno rispetto alla degenza in reparti non specialistici²⁷³.

Alla luce di tutto ciò appare ragionevole e scientificamente giustificato che nei pazienti con IMA e rischio non elevato, dopo una riperfusione miocardica efficace e senza complicanze cliniche significative, il ricovero in un reparto di degenza cardiologica con telemetria, sia

considerata una strategia appropriata nel caso in cui il paziente sia emodinamicamente stabile, non presenti segni e/o sintomi di scompenso cardiaco, non abbia aritmie maligne precoci, non presenti complicanze post-procedurali, ed abbia una risoluzione del dolore e/o normalizzazione/riduzione significativa delle alterazioni ECG. Nei pazienti con diagnosi di STEMI o NSTEMI a rischio molto alto è invece ancora raccomandato il ricovero in UTIC dopo rivascolarizzazione efficace per almeno 24 ore. Tali raccomandazioni sono da intendersi sia per i centri hub che per i centri spoke, qualora il paziente con IMA possa essere sottoposto ad un precoce ritrasferimento dopo PCI di successo.

Q15. E' raccomandabile per alcuni pazienti STEMI e per quelli con NSTEMI a rischio non elevato considerare una dimissione precoce (<3 giorni)?

Risposta/raccomandazione: Per pazienti con SCA a rischio non elevato dovrebbe essere considerata una rapida mobilitazione ed una dimissione precoce (≤ 3 giorni), garantendo un adeguato follow-up (CdR IIa, LdE A)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8 (Q1-Q3:7-8); accordo 100%

Razionale: Negli ultimi due decenni, la gestione dell'IMA ha subito una trasformazione radicale grazie allo sviluppo di tecnologie avanzate di diagnostica invasiva e non-invasiva, alla riperfusione precoce ed efficace, al miglioramento delle terapie farmacologiche ed in generale delle strategie di prevenzione secondaria. Tutto ciò ha portato ad una radicale riduzione delle complicanze meccaniche, delle aritmiche precoci ed in generale degli eventi fatali a breve termine²⁶⁹. Di conseguenza, una quota rilevante di pazienti con STEMI e NSTEMI presenta oggi un rischio residuo molto basso già nelle prime 48–72 ore, rendendo un ricovero prolungato non sempre necessario. A supporto di ciò, le recenti evidenze mostrano che le aritmie ventricolari maligne si concentrano prevalentemente nelle prime 24 ore post-riperfusione, lo shock cardiogeno e le complicanze meccaniche si manifestano quasi sempre in fase molto precoce e, dopo 48–72 ore di stabilità clinica, il rischio di eventi improvvisi è estremamente ridotto, soprattutto nei pazienti a basso rischio^{274,275}. Questi ultimi sono i pazienti con età <70 anni, con riperfusione coronarica efficace, malattia coronarica mono- o bi-vasale, funzione ventricolare sinistra preservata (frazione di eiezione $\geq 50\%$), ed assenza di complicanze o aritmie al monitoraggio precoce. Le donne sono meno frequentemente candidate a dimissione precoce. Infatti, sono state riportate differenze nella durata media della degenza ospedaliera tra i sessi, con durata

media maggiore nelle donne, sia nello STEMI sia nello NSTEMI²⁷⁶⁻²⁷⁷. Tuttavia, nelle donne è indicata maggiore prudenza nella selezione per dimissione precoce per la più alta prevalenza di presentazioni atipiche, comorbilità, sanguinamenti e complicanze precoci²⁷⁶⁻²⁷⁷.

I benefici di una dimissione precoce per il paziente possono essere la riduzione delle complicanze ospedaliere (infezioni, delirium, immobilizzazione) ed il miglior benessere psicologico con un più rapido ritorno alla vita quotidiana. I benefici per il sistema sanitario sono la riduzione dei costi di degenza con una migliore allocazione dei letti ad alta intensità.

Nell'ambito dello STEMI, il PAMI-II trial è stato uno dei primi a dimostrare che la durata del ricovero può essere modulata in base al rischio, non alla sola diagnosi di IMA²⁷⁸. Infatti ha dimostrato che pazienti con STEMI trattati con PCI primaria, selezionati secondo criteri di basso rischio (età <70 anni, FEVS \geq 45%, assenza di aritmie o complicanze), potevano essere dimessi entro 3 giorni senza aumento di eventi (mortalità, reinfarto, riospedalizzazioni precoci). Successivamente per identificare pazienti STEMI a bassissimo rischio post-PCI è stato sviluppato lo Zwolle Risk Score, che si basa su età, localizzazione dell'IMA, presenza di scompenso cardiaco, tempo di ischemia, efficacia della rivascolarizzazione ed estensione della coronaropatia²⁷⁹. I pazienti con punteggio Zwolle \leq 3 presentano una mortalità a 30 giorni <1% ed una incidenza molto bassa di eventi avversi precoci. Studi prospettici e registri europei contemporanei hanno dimostrato che i pazienti con STEMI non complicato (identificati con i criteri PAMI-II o con quelli Zwolle) possono essere dimessi in sicurezza entro 48–72 ore, riducendo i costi sanitari e massimizzando l'efficienza delle risorse disponibili²⁸⁰⁻²⁸⁴.

Il NSTEMI, come precedentemente enunciato, rappresenta una popolazione estremamente eterogenea. Registri europei hanno suggerito che nei NSTEMI emodinamicamente stabili, senza ischemia ricorrente e con funzione ventricolare preservata, una degenza superiore ai 2–3 giorni non riduce mortalità né reinfarto, se la strategia invasiva è stata completata e la terapia medica ottimizzata^{289,290}.

Sulla base delle suddette evidenze, in generale, le linee guida ESC indicano che in pazienti con IMA selezionati e a basso rischio, una dimissione precoce (48–72 ore), dopo rivascolarizzazione efficace, può essere considerata sicura¹. Nonostante ciò, registri recenti suggeriscono che in Italia la degenza media delle SCA non è significativamente cambiata negli ultimi decenni, attestandosi ad una mediana di circa 6 giorni per STEMI e/o NSTEMI^{19,21}.

In conclusione, è scientificamente fondato e supportato da studi clinici raccomandare una dimissione precoce (≤ 3 giorni) in selezionati pazienti con IMA a rischio non elevato, stabilizzati e trattati in modo completo, garantendo sicurezza delle cure e sostenibilità del sistema, purché la dimissione sia accompagnata da un'adeguata pianificazione del follow-up.

Q16. E' ragionevole programmare un percorso riabilitativo a tutti i pazienti con infarto miocardico complicato da scompenso cardiaco e/o a rischio di aritmie maligne?

Risposta/raccomandazione: A tutti i pazienti con IMA complicato da scompenso cardiaco è raccomandato un percorso di cardiologia riabilitativa, laddove disponibile (CdR I, LdE A)

Esito del voto dei delegati: Mediana 8.5 (Q1-Q3:7-9); accordo 92%

Razionale: La riabilitazione cardiologica è un intervento multidisciplinare che combina esercizio fisico supervisionato, modifica dei fattori di rischio cardiovascolare, ottimizzazione terapeutica, counseling psicologico ed educazione alla salute cardiovascolare²⁹¹⁻²⁹⁵. Essa può svolgersi, a seconda della disponibilità di strutture o programmi specialistici, nonché della complessità clinica del paziente, durante la degenza ospedaliera o in centri di riabilitazione, in regime ambulatoriale o a domicilio del paziente²⁹¹⁻²⁹⁵.

Numerosi studi controllati e meta-analisi hanno dimostrato che i programmi di riabilitazione cardiologica riducono la mortalità cardiovascolare, il rischio di nuovi eventi ischemici e di nuovi ricoveri, nonché migliorano la capacità funzionale e la qualità della vita, rispetto alle cure standard²⁹¹⁻³⁰⁰. E' importante sottolineare che le donne sono meno frequentemente inviate e completano meno spesso i programmi riabilitativi, nonostante benefici comparabili o maggiori rispetto agli uomini³⁰¹⁻³⁰³.

Il presupposto fisiopatologico sul beneficio della riabilitazione cardiologica dopo un IMA, specialmente se complicato da severa disfunzione ventricolare, si fonda sul rallentamento del processo di rimodellamento ventricolare sinistro che contribuisce alla progressione dello scompenso cardiaco e peggiora la prognosi. I programmi di riabilitazione cardiologica con esercizio fisico strutturato migliorano la capacità cardiopolmonare e la funzione ventricolare sinistra, e favoriscono la titolazione ottimale della terapia farmacologica nonché l'aderenza agli interventi di prevenzione secondaria²⁹¹⁻³⁰⁰. Tutto ciò appare

cruciale soprattutto nei pazienti con IMA complicato da scompenso cardiaco. Questi ultimi infatti sono stati identificati da ampi studi di coorte internazionali e da analisi di dati amministrativi italiani, come pazienti a rischio estremo rispetto alle usuali categorie di rischio della malattia aterosclerotica, con una probabilità di ricovero precoce e a lungo termine di almeno 4-5 volte superiore rispetto i pazienti con IMA senza disfunzione ventricolare sinistra, nonché un'elevata incidenza di eventi fatali a 30 giorni (perlopiù correlati allo sviluppo di aritmie maligne)^{9,304-312}.

Le linee guida, i documenti di consenso italiani e delle società internazionali raccomandano chiaramente la riabilitazione cardiologica dopo IMA ed in presenza di scompenso cardiaco nei percorsi di prevenzione secondaria^{1,22,291-295,313-320}. Su queste evidenze si fonda il razionale clinico e scientifico della programmazione sistematica, per i pazienti con IMA e scompenso cardiaco, della riabilitazione cardiologica, laddove disponibile. Ciò deve tener conto della variegata disponibilità di un centro di riabilitazione cardiologica, di contesti adeguati (degenziale o non degenziale), e dei tempi di presa in carico sul territorio nazionale. In caso di limitata disponibilità di posti letto di riabilitazione cardiologica, si suggerisce di privilegiare il trasferimento dei pazienti che hanno la probabilità più elevata di ottenere un maggior beneficio dai programmi riabilitativi, ovvero coloro con scompenso cardiaco e frazione di eiezione severamente ridotta o a rischio aritmico elevato. In caso di documentata assenza o indisponibilità di programmi di riabilitazione cardiologica, come già suggerito in documenti di consenso italiani^{316,317}, è raccomandata la programmazione di serrati controlli ambulatoriali specialistici con esecuzione di ecocardiogramma transtoracico.

BIBLIOGRAFIA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
2. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:2053-2064.
3. Savonitto S, Alpert JS, Thiele H, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: understanding the full spectrum to guide management. *Eur Heart J*. 2026;47:423-437.
4. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022;43:716–799.
5. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736–1788.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237–269.
7. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
8. De Luca L, Marini M, Gonzini L, et al. Contemporary Trends and Age-Specific Sex Differences in Management and Outcome for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004202.
9. De Luca L, Cicala SD, D'Errigo P, et al. Impact of age, gender and heart failure on mortality trends after acute myocardial infarction in Italy. *Int J Cardiol*. 2022;348:147-151.
10. Braunwald E. Acute myocardial infarction--the value of being prepared. *N Engl J Med*. 1996;334:51-2.
11. Pereira H, Pereira AR, Calé R, et al. Worldwide procedural variations of primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: Insights from the "Stent - Save a Life!" initiative. *Cardiovasc Revasc Med*. 2025:S1553-8389(25)00404-X.
12. PNE – Programma Nazionale Esiti – Agenas. <https://pne.agenas.it/home>

13. D'Errigo P, De Luca L, Rosato S, et al. Prognostic role of coronary angiography and revascularization in patients firstly admitted for heart failure in Italy. *Int J Cardiol.* 2024;413:132369.
14. Mureddu GF, D'Errigo P, Rosato S, et al. Twenty years of epidemiology of acute coronary syndromes in Italy: how cardiovascular epidemiology can guide secondary prevention strategies. *G Ital Cardiol.* 2023;24:365-372.
15. De Luca L, Cremonesi A, Marzocchi A, Guagliumi G. Regional differences and Italian charter to expand the primary angioplasty service. *EuroIntervention.* 2012;8 Suppl P:P80-5.
16. De Luca L, Savonitto S. Composite trends of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:673-675.
17. De Luca L, Olivari Z, Farina A, et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1124-32.
18. De Luca L, Olivari Z, Bolognese L, et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. *Open Heart.* 2014;1:e000148.
19. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, et al.; EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4:441-52
20. De Luca L, Pennacchi M, Musumeci G, et al. Temporal evolution of antithrombotic therapy use in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in Italy: comparison between the EYESHOT and SCOPE registries. *G Ital Cardiol.* 2018;19:101-110.
21. De Luca L, Maggioni AP, Cavallini C, et al.; EYESHOT-2 Investigators. Clinical profile and management of patients with acute myocardial infarction admitted to cardiac care units: The EYESHOT-2 registry. *Int J Cardiol.* 2025;418:132601.
22. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2025;151:e771-e862.

23. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation and non–ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998-1006.
24. 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 United States. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:957-965.
25. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post–myocardial infarction patients: nationwide real-world data demonstrate the importance of long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-1170.
26. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the GRACE registry). *Am J Cardiol*. 2004;93:288-293.
27. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177-1189.
28. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in STEMI and NSTEMI over time, but persistent differences in long-term outcome. *Eur Heart J*. 2010;31:697-706.
29. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, et al. Late consequences of acute coronary syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) follow-up. *Am J Med*. 2015;128:1378-1384.e1.
30. Tang EW, Wong CK, Herbison P, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2007;28:75-81.
31. Vagnarelli F, Bettini A, Boccanelli A, et al. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna area, Italy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:507-514.
32. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; Linee guida ESC 2023 per il trattamento delle sindromi coronariche acute. *G Ital Cardiol* 2024;25(2 Suppl 2):e1-e112.
33. Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni di buone pratiche clinico assistenziali basate sul consenso esperto: RBPCA consensus-based https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-RBPCA_consensus_v1.1_novembre+2025.pdf

34. Lavallo F, Campanale A, Baggio G, et al. Documento approvato dall' Osservatorio di Medicina di Genere dell'Istituto superiore di Sanità 'Sindromi Coronariche Acute: peculiarità di genere Necessità di PDTA dedicati ed importanza della promozione di specifici programmi di informazione e prevenzione'
<https://www.iss.it/documents/20126/6744472/Sindromi+Coronariche+Acute+peculiarita%CC%80+di+genere+aggiornamento+13+marzo+2023+%281%29.pdf>
35. Documento GISeG per l'integrazione degli aspetti di sesso e genere nelle Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni per le buone pratiche clinico-assistenziali (RBPCA) <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2025/02/RBPCA.-pdf>
36. Moscucci F, Lavallo F, Cecilia Politi C, et al. Acute coronary syndrome in women: a new and specific approach is needed. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:e305-e308
37. Ma Q, Wang J, Jin J, et al. Clinical characteristics and prognosis of acute coronary syndrome in young women and men: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol.* 2017.;228:837-843.
38. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* 2012;125:1205–1213.
39. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R, et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J.* 2016;181:16–25.
40. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392:919–928.
41. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, et al. Characterization of the observe zone of the ESC 0 h/1 h high-sensitivity cardiac troponin algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2016;207:238–245.
42. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:996–1012.
43. Anand A, Lee KK, Chapman AR, et al.; HiSTORIC Investigators. High-sensitivity cardiac troponin on presentation to rule out myocardial infarction: a stepped-wedge cluster randomized controlled trial (HiSTORIC). *Circulation.* 2021;143:2214–2224.
44. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* 2014;35:552–556

45. Mueller C, Giannitsis E, Möckel M, et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:218–222.
46. Westermann D, Neumann JT, Sörensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:472–483.
47. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, on behalf of the IFCC Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:623–632.
48. Camaro C, Aarts GWA, Adang EMM, et al.; ARTICA Investigators. Rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome by a single, pre-hospital troponin measurement: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023;44:1705–1714.
49. Pickering JW, Young JM, George PM, et al. Validity of a novel point-of-care troponin assay for single-test rule-out of acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2018;3:1108–1112.
50. Sörensen NA, Neumann JT, Ojeda F, et al. Diagnostic evaluation of a high-sensitivity troponin I point-of-care assay. *Clin Chem*. 2019;65:1592–1601.
51. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, et al. Association of high-sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA*. 2017;318:1913–1924.
52. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;137:425–435.
53. Twerenbold R, Neumann JT, Sörensen NA, et al. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:620–632.
54. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Direct comparison of four very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation*. 2017;135:1597–1611.
55. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:483-494.

56. Vigen R, Kutscher P, Fernandez F, et al. Evaluation of a novel rule-out myocardial infarction protocol incorporating high-sensitivity troponin T in a US hospital. *Circulation*. 2018;138:2061–2063.
57. Greenberg SA, Cohen N, Shopen N, et al. Outcomes of ED chest pain visits: the prognostic value of negative but measurable high-sensitivity cardiac troponin levels. *BMC Emerg Med*. 2024;24:223
58. Chiang CH, Chiang CH, Lee GH, et al. Safety and efficacy of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm for diagnosis of myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106:985-991.
59. Pareek M, Dyrvig Kristensen AM, Vaduganathan M, et al. Serial troponin-I and long-term outcomes in subjects with suspected acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31:615-626.
60. Hickling S, Sanfilippo FM, Cullen L, et al. Transitioning to high-sensitivity troponin: 1-year mortality outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome presenting to emergency departments. *Heart* 2025;111:471-479.
61. Lazar DR, Lazar FL, Homorodean C, et al. High-Sensitivity Troponin: A Review on Characteristics, Assessment, and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2022;2022:9713326.
62. Mueller C, Giannitsis E, Christ M, et al. Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med*. 2016;68:76-87.e4.
63. Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, et al. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:28–37.
64. Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, et al. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:912–920.
65. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
66. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.
67. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-933.

68. Linde JJ, Hove JD, Sørgaard M, et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1404-1413.
69. Linde JJ, Kofoed KF, Sørgaard M, et al. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: results from the randomized, controlled CATCH trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:5257-5262.
70. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: the RAPID-CTCA randomized controlled trial. *N Engl J Med*. 2021;384:1137-1146.
71. Wang KL, Roobottom C, Smith JE, et al. Presentation cardiac troponin and early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: a pre-specified secondary analysis of the RAPID-CTCA trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11:570-579.
72. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
73. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:16-26.
74. Lee KK, Bularga A, O'Brien R, et al. Troponin-Guided Coronary Computed Tomographic Angiography After Exclusion of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1407-1417.
75. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *Circulation*. 2021;144:e368-e454
76. Esposito A, Faletti R, Palmisano A, et al. SIRM/SIC consensus document on the management of patients with acute chest pain. *Radiol Med*. 2025;130:1936-1948.
77. Dorbala S, Di Carli MF, Delbeke D, et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2013;54:1485-1507.
78. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1-41.
79. Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2015;386:292-302.

80. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
81. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Eng J Med*. 2007;357:2001–2015.
82. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
83. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-260.
84. Capodanno D, Mehran R, Krucoff MW, et al. Defining Strategies of Modulation of Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Consensus Document from the Academic Research Consortium. *Circulation*. 2023;147:1933-1944.
85. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016;37:1284-95.
86. De Luca L, Danchin N, Valgimigli M, Goldstein P. Effectiveness of pretreatment with dual oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2015;116:660–668.
87. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-533.
88. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: the CREDO trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
89. Paradies V, Masiero G, Rubboli A, et al. Antithrombotic drugs for acute coronary syndromes in women: sex-adjusted treatment and female representation in randomised clinical trials. A clinical consensus statement of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2025;46:2730-2741.

90. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (ACCOAST). *New Engl J Med.* 2013;369:999–1010.
91. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med.* 2019;381:1524–1534.
92. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, et al. Timing of oral P2Y12 inhibitor administration in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the DUBIUS randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2450–2459.
93. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of pretreatment with P2Y12 receptor antagonists preceding percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with outcomes: a Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry cohort study. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2018785
94. Dawson LP, Chen D, Dagan M, et al. Assessment of Pretreatment With Oral P2Y12 Inhibitors and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2134322.
95. De Luca L. Pre-treatment with dual antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: landing from guidelines recommendations to real-world ground. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7:442–444.
96. De Luca L, Pugliese M, Putini RL, et al. Periprocedural Myocardial Injury in High-Risk Patients With NSTEMI Pretreated With Ticagrelor for Less or More Than 6 Hours Before PCI. *J Clin Pharmacol.* 2022;62:770-776.
97. Shafiq A, Valle J, Jang J-S, et al. Variation in practice regarding pretreatment with dual antiplatelet therapy for patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003576.
98. Angiolillo DJ, Erlinge D, Ferreiro JL, et al. European practice patterns for antiplatelet management in NSTEMI-ACS patients: Results from the REal-world ADoption survey focus on Acute antiPlatelet Treatment (READAPT) survey. *Int J Cardiol.* 2023;386:8-16.
99. Zuin M, Lucci D, Calabrò P, et al. Acute pharmacologic management of myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the Italian nationwide EYESHOT-2 prospective registry. *Eur Heart J Open.* 2025;5:oeaf154.

100. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Arch Intern Med.* 2007;167:2405-413.
101. Khafaji HA, Al Suwaidi JMI. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *Int J Cardiol.* 2014;172:388-395.
102. McLaren J, Nunes de Alencar J, Aslanger EK, Meyers HP, Smith SW. From ST-Segment Elevation MI to Occlusion MI: The New Paradigm Shift in Acute Myocardial Infarction. *JACC Adv* 2024;3:101314.
103. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2017;390:737–746.
104. Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2022;43:3148–3160.
105. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, 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.
106. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:71-80.
107. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165-2175
108. Elgendy IY, Mahmoud AN, Mansoor H, Bavry AA. Early Invasive Versus Initial Conservative Strategies for Women with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Nationwide Analysis. *Am J Med.* 2017;130:1059-1067.
109. Kite TA, Ladwiniec A, Greenwood JP, et al. Very early invasive strategy in higher risk non-ST-elevation acute coronary syndrome: the RAPID NSTEMI trial. *Heart.* 2024;110:500-507.
110. Oliva F, Di Pasquale G, Lucci D, et al. 8° Censimento delle Strutture Cardiologiche in Italia. *G Ital Cardiol.* 2024;25(2 Suppl 1):1S-103S.
111. Zagnoni S, Bernucci D, Verardi FM, et al. Strategia invasiva precoce (<24h) nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST ad alto rischio. *G It Cardiol.* 2020;21:835–846.

112. Murrone A, Scotto di Uccio F, Amodeo V, et al. Position paper ANMCO: Timing di esecuzione della coronarografia in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. *G It Cardiol.* 2021;22:585–591.
113. Di Pasquale G, Casella G, Navazio A, Galvani M. Timing della coronarografia nelle SCA-NSTE: considerazioni cliniche e organizzative. *G It Cardiol.* 2021;22(4):336
114. Ribeiro Carvalho C, Bernardo MC, Moreira IM, et al. Timing of coronary angiography in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndrome: results from the Portuguese Registry for Acute Coronary Syndromes (ProACS). *Coron Artery Dis.* 2025;36:166-172.
115. Sofia S, Angelini F, Cianci V, et al. Diffusione e pratica dell'ecografia nei Dipartimenti di Emergenza in Italia
https://www.siumb.it/files/journal/2009/9/5_SOFIA.pdf
116. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1225-1230.
117. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med.* 2011;364:749-757.
118. Neskovic AN, Skinner H, Price S, et al. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:475-481.
119. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:119-146.
120. Kaul S, Senior R, Firschke C, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J.* 2004;148:129-136.
121. Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:501-8.
122. Greaves SC. Role of echocardiography in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;88:419-25.

123. Bima P, Agishev I, Fucile I, et al.; WINFOCUS study group. Diagnostic accuracy of point-of-care cardiac ultrasound for acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain to the emergency department: a single-center prospective study. *Eur J Emerg Med.* 2025;32:38-45.
124. Rossetto A, Fabiani G, Bima P, et al.; WINFOCUS study group. Integration of focused cardiac ultrasound in the HEAR and HEART scores in emergency department patients with chest pain. *Intern Emerg Med.* 2026 in press. doi: 10.1007/s11739-026-04269-2
125. de Gregorio C, Stanzone A. Cardiac Thrombus Formation During Cardiopulmonary Resuscitation for Cardiac Arrest: Is It Time for Ultrasound-Enhanced Algorithms? *J Cardiovasc Echogr.* 2019;29:169-171.
126. Stødkilde-Jørgensen N, Olesen KK, Gyldenkerne C, et al. Mortality After Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Impact of Left Ventricular Function and Coronary Artery Disease. *JACC Adv.* 2025;4:102155.
127. Siddiqui AJ, Holzmann MJ. Association between reduced left ventricular ejection fraction following non-ST-segment elevation myocardial infarction and long-term mortality in patients of advanced age. *Int J Cardiol.* 2019;296:15-20.
128. Morici N, De Servi S, De Luca L, et al. Management of acute coronary syndromes in older adults. *Eur Heart J.* 2022;43:1542-1553.
129. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115:2549-2569.
130. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115:2570-2589.
131. Damluji AA, Nanna MG, Mason P, et al. Coronary Artery Revascularization in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2025;152:e494-e525.
132. Kim DH, Rockwood K. Frailty in Older Adults. *N Engl J Med.* 2024;391:538-548.
133. Walker DM, Gale CP, Lip G, et al. Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovascular Care.* 2018;7:176–193.
134. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752–762

135. Lopes RD, White JA, Tricoci P, et al. Age, treatment, and outcomes in high-risk non–ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: insights from the EARLY ACS trial. *Int J Cardiol.* 2013;167:2580–2587.
136. Batty J, Qiu W, Gu S, et al. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: an analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol.* 2019;274:45–51
137. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2012;5:906–916.
138. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006;27:789–795.
139. Beska B, Mills GB, Ratcovich H, et al. Impact of multimorbidity on long-term outcomes in older adults with non–ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *BMJ Open.* 2022;12:e061830.
140. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty versus fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: the TRIANA randomized trial. *Eur Heart J.* 2011;32:51–60.
141. Kotanidis CP, Mills GB, Bendz B, et al. Invasive versus conservative management of older patients with non–ST-elevation acute coronary syndrome: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024;45:2052–2062.
142. Savonitto S, De Servi S. Early invasive approach and outcome in elderly patients with NSTEMI: randomised trials, real-world data and guideline recommendations. *EuroIntervention.* 2021;17:20–21.
143. Campo G, Guiducci V, Escaned J, et al. Health-status outcomes in older patients with myocardial infarction: physiology-guided complete revascularization versus culprit-only strategy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2024;17:e010490.
144. Ariza-Solé A, Guerrero C, Formiga F, et al.; LONGEVO-SCA Registry Investigators. Global Geriatric Assessment and In-Hospital Bleeding Risk in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Thromb Haemost.* 2018;118:581-590.
145. Sanchis J, Bueno H, Miñana G, et al. Effect of Routine Invasive vs Conservative Strategy in Older Adults With Frailty and Non-ST-Segment Elevation Acute

- Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2023;183:407-415.
146. Sanchis J, Bueno H, Martí Sánchez D, et al. Effects of routine invasive management on reinfarction risk in older adults with frailty and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a subanalysis of a randomised clinical trial. *Heart.* 2025;111:786-792.
147. Kunadian V, Mossop H, Shields C, et al. Invasive Treatment Strategy for Older Patients with Myocardial Infarction- *N Engl J Med.* 2024;391:1673-1684.
148. Dati di attività delle procedure di cardiologia interventistica.
<https://gise.it/statisticheNazionali>
149. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2007;28:1709-1716.
150. Reddy RK, Howard JP, Jamil Y, et al. Percutaneous Coronary Revascularization Strategies After Myocardial Infarction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84:276-294.
151. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021;385:297-308.
152. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010;31:401-415.
153. Jang JS, Jin HY, Seo JS, et al. Meta-analysis of multivessel versus culprit-only percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol.* 2015;115:1027-32..
154. Prajapati K, Lingamsetty SSP, Thyagaturu H, et al. Complete Revascularization (CR) Versus Culprit-Only Percutaneous Coronary Intervention (CO-PCI) in NSTEMI-ACS with Multivessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2025;106:454-463.
155. Bianchini E, Basile M, Bianchini F, et al. Multivessel revascularization in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of 182,798 patients. *Int J Cardiol.* 2024;413:132392.

156. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, et al. Single-Stage Compared With Multi-Stage PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:264-72.
157. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J,; FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023;389:889-898
158. Mehta SR, Tiong DTW, Böhm F, et al. Complete versus culprit lesion-only revascularisation for acute myocardial infarction (Complete Revascularisation Trialists' Collaboration): an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2025;406:2772-2781.
159. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861–870.
160. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143–153.
161. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e891–e908.
162. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17:e875-e887.
163. Oliva F, Boriani G, Calabrò P, et al. Optimizing the care management pathway of patients with ischemia and non-obstructive coronary arteries. *G Ital Cardiol*. 2024;25:309-317.
164. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:54-62.
165. Pargaonkar VS, Kimura T, Kameda R, et al. Invasive assessment of myocardial bridging in patients with angina and no obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;16:1070–1078.
166. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1847–1864.

167. Occhipinti G, Bucciarelli-Ducci C, Capodanno D. Diagnostic pathways in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:813–822
168. Mileva N, Paolisso P, Gallinoro E, et al. Diagnostic and Prognostic Role of Cardiac Magnetic Resonance in MINOCA: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Mar;16:376-389.
169. Montone RA, Cosentino N, Gorla R, et al. Stratified treatment of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: the PROMISE trial. *Eur Heart J*. In press. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf917.
170. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40:2566–2584
171. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1478-1492.
172. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance of coronary interventions. *Eur Heart J*. 2018;39:3281-3300
173. di Mario C, Koskinas KC, Räber L. Clinical benefit of IVUS guidance for coronary stenting: the ULTIMATE step toward definitive evidence? *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3138–3141.
174. Gao XF, Wang ZM, Wang F, et al. Intravascular ultrasound guidance reduces cardiac death and coronary revascularization in patients undergoing drug-eluting stent implantation: results from a meta-analysis of 9 randomized trials and 4724 patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:239–247.
175. Darmoch F, Alraies MC, Al-Khadra Y, et al. Intravascular ultrasound imaging–guided versus coronary angiography–guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013678.
176. Jia H, Dai J, He L, et al. EROSION III: a multicenter RCT of OCT-guided reperfusion in STEMI with early infarct artery patency. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:846–856.

177. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, et al. Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI. *N Engl J Med.* 2023;389:1466-1476.
178. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J.* 2020;41:383-391.
179. Kang DY, Ahn JM, Yun SC, et al. Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023;148:1195-1206.
180. Holm NR, Andreasen LD, Neghabat O, et al. OCT or Angiography Guidance for PCI in Complex Bifurcation Lesions. *N Engl J Med.* 2023;389:1477-1487.
181. Truesdell AG, Alasnag MA, Kaul P, et al. Intravascular Imaging During Percutaneous Coronary Intervention: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:590–605.
182. Vergallo R, Liuzzo G. Intravascular imaging to guide percutaneous coronary intervention of complex lesions: time to renovate guidelines? *Eur Heart J* 2023;2157-2158.
183. Ali ZA, Galougahi KK, Maehara A, et al. Outcomes of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation: one-year results from the ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI trial. *Eurointervention* 2021;16:1085-1091.
184. Otake H, Kubo T, Hibi K, et al. Optical frequency domain imaging-guided versus intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: the OPINION ACS randomized trial. *Eurointervention* 2024;20:e1086-e1097.
185. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2018;39:3281-3300.
186. Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, et al. Comparison of Intravascular Imaging, Functional, or Angiographically Guided Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2167-2176.
187. Mandurino-Mirizzi A, Munafò AR, Rizzo F, et al. Comparison of different guidance strategies to percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2025;422:132936.

188. Lee Y, Kim Y, Lee O, et al. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome patients with complex lesions: a subgroup analysis of the randomised OCCUPI Trial. *EuroIntervention*. 2025;21:e1269-e1280.
189. Choi KH, Park TK, Song YB, Lee JM, et al.; RENOVATE COMPLEX-PCI Investigators. Intravascular Imaging and Angiography Guidance in Complex Percutaneous Coronary Intervention Among Patients With Diabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2417613.
190. Gao X, Kan J, Wu Z, et al.; IVUS-ACS Investigators. IVUS-Guided vs Angiography-Guided PCI in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndromes: The IVUS-ACS Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2025;18:283-293.
191. Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. *Lancet*. 2024;403:824-837.
192. Carvalho PEP, Antunes VLJ, Bittar de Pontes V, et al. IVUS, OCT, or Angiography as Guidance for PCI in Complex Coronary Artery Lesions: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2026;19:31-43.
193. Patterson T, Perkins GD, Hassan Y, et al. Temporal trends in identification, management, and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the myocardial ischaemia national audit project database. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005346.
194. Byrne R, Constant O, Smyth Y, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J*. 2008;29:1418–1423.
195. Kroupa J, Knot J, Ulman J, et al. Characteristics and survival determinants in patients after out-of-hospital cardiac arrest in the era of 24/7 coronary intervention facilities. *Heart Lung Circ*. 2017;26:799–807.
196. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1–60.
197. Westaby JL, Hopkinson BR, Allen JW, et al. Coronary angiographic findings in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: results from a large Swedish registry. *Eur Heart J*. 2019;40(Suppl_1):ehz746.P1851.

198. Spirito A, Vaisnora L, Papadis A, et al. Acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81:446-456.
199. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Coronary artery disease in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: prevalence, patterns, and clinical implications. *Int J Cardiol.* 2003;87:279-286.
200. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:200-7.
201. Elfwén L, Lagedal R, James S, et al. Coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest without ST elevation on ECG — short- and long-term survival. *Am Heart J.* 2018;200:90-95.
202. Ahmed W, Ejaz A, Arshad MS, et al. Early coronary angiography in patients with myocardial infarction without ST elevation after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1374619.
203. Dankiewicz J, Nielsen N, Lilja G, et al. Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: post hoc analysis of the TTM trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:1177-1187.
204. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2019;380:1397-1407.
205. Desch S, Freund A, Akin I, et al.; TOMAHAWK Investigators. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2021;385:2544-2553.
206. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: the COACT randomized trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1358-1365.
207. Lemkes JS, Spoormans EM, Demirkiran A, et al. The effect of immediate coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation on left ventricular function. A sub-study of the COACT randomised trial. *Resuscitation.* 2021;164:93-100.
208. Spoormans EM, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Immediate vs Delayed Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: 5-Year

- Outcomes From the COACT Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2026:S0735-1097:10434-8.
209. Hauw-Berlemont C, Lamhaut L, Diehl JL, et al. Emergency vs delayed coronary angiogram in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation: the EMERGE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:e2793310.
210. Kern KB, Radsel P, Jentzer JC, et al. Randomized Pilot Clinical Trial of Early Coronary Angiography Versus No Early Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation: The PEARL Study. *Circulation*. 2020;142:2002-2012.
211. Hamidi F, Anwari E, Spaulding C, et al. Early versus delayed coronary angiography in patients with out-of-hospital cardiac arrest and no ST-segment elevation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2024;113:561-569.
212. Al Lawati K, Forestell B, Binbraik Y, et al. Early Versus Delayed Coronary Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Explor*. 2023;5:e0874.
213. Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025 Adult Advanced Life Support. *Resuscitation*. 2025;215 Suppl 1:110769.
214. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2865–2872.
215. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-2025.
216. Cho KH, Han X, Ahn JH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Late Presentation of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1859-1870.
217. Roberto M, Radovanovic D, de Benedetti E, et al. Temporal trends in latecomer STEMI patients: insights from the AMIS Plus registry 1997-2017. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:741-748.

218. De Luca L, Grippo F, D'Errigo P, et al. Observed and expected overall mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic in Italy: an analysis of nationwide institutional databases. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1540783
219. Xiang D, Xiang X, Zhang W, et al. Management and Outcomes of Patients With STEMI During the COVID-19 Pandemic in China. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1318-1324.
220. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301:487–488.
221. Bouisset F, Gerbaud E, Bataille V, et al. Percutaneous myocardial revascularization in late-presenting patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1291–1305.
222. Ioannidis JPA, Kastritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. 2007;154:1065–1071.
223. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395–2407.
224. Menon V, Pearte CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from the Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:183–191.
225. Carol A, Bernet M, Curós A, et al. Thrombus age, clinical presentation, and reperfusion grade in myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23:126-30.
226. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:1024-1033
227. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the angiographic no-reflow phenomenon associated with reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:223-228
228. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Høfsten DE, et al. Benefit From Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention Beyond 12 Hours of Symptom Duration in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e006842

229. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-72.
230. Gierlotka M, Gąsior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms: results from the PL-ACS registry. *Am J Cardiol*. 2011;108:1100-1105.
231. Cho KH, Shin M, Kim MC, et al. Incidence, Relevant Patient Factors, and Clinical Outcomes of the Misdiagnosis of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e029728.
232. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in late presenters with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:467-477.
233. Macherey-Meyer S, Silley D, Heyne S, et al. Invasive Strategy With Intended Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Treatment in Older People With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2025;14:e040435.
234. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, et al. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:534-41.
235. Fatima S, Harinstein M, Hussain M, et al. Percutaneous coronary intervention for stable late ST-elevation myocardial infarction with symptoms onset between 12 and 72 h - A systematic review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2025;78:1-9.
236. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223-5.
237. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:2686–2692.
238. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108:2851–2856.

239. ASSENT-4 PCI Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): a randomized trial. *Lancet*. 2006;367:569–578.
240. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379–1387
241. Fazel R, Joseph TI, Sankardas MA, et al. Comparison of reperfusion strategies for ST-segment–elevation myocardial infarction: a multivariate network meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015186.
242. Langenhorst S. Reducing STEMI Treatment Delays: A Quality Improvement Project at a Rural Community Hospital. *ACC Case Rep*. 2025;30:105658.
243. Steg PG, Juliard JM. Primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: time, time, and time! *Heart*. 2005;91:993-994.
244. Yogendrakumar V, Xu Y, Gurtvitch R, Campbell B. Tenecteplase: expanding horizons in thrombolytic therapy across various clinical indications. *Heart*. 2026;112:191-198.
245. Brennan AL, Andrianopoulos N, Duffy SJ, et al. Trends in door-to-balloon time and outcomes following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: an Australian perspective. *Intern Med J*. 2014;44:471-477.
246. Stopyra JP, Snaveley AC, Ashburn NP, et al. Rural EMS STEMI Patients - Why the Delay to PCI?. *Prehosp Emerg Care*. 2024;28:947-954.
247. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
248. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment–elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: 1-year mortality follow-up of the STREAM trial. *Circulation*. 2014;130:1139–1145.
249. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–634.
250. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the SHOCK trial. *Circulation*. 2005;112:1992–2001.

251. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511–2515.
252. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation*. 2019;139:1249–1258.
253. Mekonnen GB, DeFilippis EM, Patel P, et al. Impella support before versus after percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock: insights from the National Cardiogenic Shock Initiative (NCSI) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2286-2298.
254. Tarantini G, Masiero G, Burzotta F, et al. Timing of Impella implantation and outcomes in cardiogenic shock or high-risk percutaneous coronary revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98:E222-E234.
255. Aissaoui N, Vanzetto G, Luyt CE, et al. Early left ventricular unloading using Impella in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: observational data and outcomes. *Crit Care Med*. 2017;45:e165-e173.
256. Berg DD, Sukul D, O'Brien M, et al. Outcomes in patients undergoing percutaneous ventricular assist device implantation for cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:108-116.
257. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, et al.; cVAD Investigators. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the cVAD registry. *J Interv Cardiol*. 2014;27:1-11.
258. Chatzis G, Markus B, Luesebrink U, et al. Early Impella Support in Postcardiac Arrest Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Improves Short- and Long-Term Survival. *Crit Care Med*. 2021;49:943-955.
259. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, et al., for the DanGer Shock Investigators. Microaxial flow pump or standard care in infarct-related cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2024;390:1382–1393.
260. Møller JE, Beske RP, Engstrøm T, et al.; DanShock Investigators. Long-Term Outcomes of the DanGer Shock Trial. *N Engl J Med*. 2025;393:1037-1038.
261. Thiele H, Møller JE, Henriques JPS, et al.; MCS Collaborator Scientific Group. Temporary mechanical circulatory support in infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials with 6-month follow-up. *Lancet*. 2024;404:1019-1028.

262. Morici N, Sacco A, Bernasconi DP, et al.; AltShock-2 investigators. Escalation From Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Patients: A Multistate Analysis of the Altshock-2 Registry. *Am J Cardiol.* 2026;259:45-52.
263. Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation.* 1999;100:2067–2073.
264. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J.* 2019;40:2671–2683.
265. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al.; CULPRIT-SHOCK Investigators. Percutaneous coronary intervention strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2017;377:2419-2432.
266. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2018;379:1699–1710.
267. Thiele H, Desch S. CULPRIT-SHOCK (Culprit Lesion Only PCI Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock): Implications on Guideline Recommendations. *Circulation* 2018;137:1314-1316.
268. Braik N, Guedeney P, Behnes M, et al. Impact of chronic total occlusion and revascularization strategy in patients with infarct-related cardiogenic shock: A subanalysis of the culprit-shock trial. *Am Heart J.* 2021;232:185-193
269. Gandhi S, Garratt KN, Li S, et al. Ten-Year Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes in Myocardial Infarction From National Cardiovascular Data Registry Chest Pain-MI Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15:e008112.
270. Tateishi K, Nakagomi A, Saito Y, et al. Feasibility of management of hemodynamically stable patients with acute myocardial infarction following primary percutaneous coronary intervention in the general ward settings. *PLoS One.* 2020;15:e0240364.
271. Mantovani F, Guiducci V, Colaïori I, et al. Service strategy for the early referral to catheterization laboratory of patients admitted with non-ST-elevation acute coronary syndromes in spoke hospitals: 5-year results of the Reggio Emilia province network. *G Ital Cardiol.* 2020;21:807-815.

272. Tomai F, De Luca L, Nejat T, et al. Feasibility and safety of immediately returning patients transferred for percutaneous coronary intervention in a large metropolitan area. *G Ital Cardiol.* 2010 Oct;11:783-8.
273. De Luca L, Raone L, Rosato S, et al. The prognostic role of cardiology management during index admission for acute myocardial infarction: A nationwide administrative dataset analysis. *Int J Cardiol.* 2026;445:134069.
274. Auffret V, Bourenane H, Sharobeem S, et al. Early and late ventricular arrhythmias complicating ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2022;115:4-16.
275. Damluj AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e16-e35.
276. Cai D, Deng L, Deng Y, et al. Sex differences in outcomes in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25:272.
277. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009;15:688-94..
278. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low-risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:967–972.
279. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AWJ, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation.* 2004;109:2737–2743.
280. Gong W, Li A, Ai H, et al. Safety of early discharge after primary angioplasty in low-risk patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:807-815.
281. Yndigeegn T, Gilje P, Dankiewicz J, et al. Safety of early hospital discharge following admission with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a nationwide cohort study. *EuroIntervention.* 2022;17:1091-1099.

282. Melberg T, Jørgensen M, Ørn S, et al. Safety and health status following early discharge in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1427–1434.
283. Berger AK, Duval S, Jacobs DR Jr, et al. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol.* 2008;101:428–434.
284. Novobilsky K, Stipal R, Cerny P, et al. Safety of early discharge in low-risk patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: an open-label randomized trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019;163:61–66.
285. Albanese M, Alpaslan K, Ouarrak T, et al. In-hospital major arrhythmias, arrhythmic death and resuscitation after successful primary percutaneous intervention for acute transmural infarction: a retrospective single-centre cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:116.
286. Yndigeegn T, Gilje P, Dankiewicz J, et al. Safety of early hospital discharge following admission with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a nationwide cohort study. *EuroIntervention.* 2022;17:1091–1099.
287. Seto AH, Shroff A, Abu-Fadel M, et al. Length of stay following percutaneous coronary intervention: an expert consensus document update from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92:717–731.
288. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PW, et al. Time-based risk assessment after myocardial infarction: implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J.* 2003;24:182–189.
289. Mazzella AJ, Abisogun AA, Caughey M, Dai X. Mortality Rates and Length of Stay in Patients With Acute Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Hospitalized for Noncardiac Conditions on Surgical Versus Nonsurgical Services. *Am J Cardiol.* 2017;120:1472-1478.
290. Rymer JA, Roe MT, Brennan JM, et al. Discharge timing and outcomes after uncomplicated non–ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2018;201:103-110.
291. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of

- the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31:1967–1974.
292. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
293. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:2675–2682.
294. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140:e69–e89.
295. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:460–495.
296. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1–12.
297. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post–myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571–584.e2.
298. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682–692.
299. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1914–1939.
300. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al.; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008;168:2194–2204.

301. Samayoa L, Grace SL, Gravely S, et al. Sex differences in cardiac rehabilitation enrollment: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2014;30:793–800.
302. Colella TJJ, Gravely S, Marzolini S, et al. Sex bias in referral of women to outpatient cardiac rehabilitation? A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:423–441.
303. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:916–947.
304. Dawson LP, Carrington MJ, Haregu T, et al. Ten-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease Populations. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e034254.
305. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:2057–2062.
306. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J.* 2002;143:443–452.
307. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494–499.
308. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333:1091
309. Eijsvogels TMH, Maessen MFH, Bakker EA, et al. Association of Cardiac Rehabilitation With All-Cause Mortality Among Patients With Cardiovascular Disease in the Netherlands. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2011686.
310. Chernomordik F, Sabbag A, Tzur B, et al. Cardiac rehabilitation following an acute coronary syndrome: Trends in referral, predictors and mortality outcome in a multicenter national registry between years 2006-2013: Report from the Working Group on Cardiac Rehabilitation, the Israeli Heart Society. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:123-132.
311. Greco C, Rosato S, D'Errigo P, et al. Trends in mortality and heart failure after acute myocardial infarction in Italy from 2001 to 2011. *Int J Cardiol.* 2015;184:115-121.

312. Mureddu GF, D'Errigo P, Rosato S, et al. The relative impact of components of high residual risk on the long-term prognosis after AMI. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2024;22:200310.
313. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:180–194.
314. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al. 2024 update to the American Heart Association scientific statement on cardiac rehabilitation. *Circulation.* 2024;150(5):e328–e347.
315. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. Cardiac rehabilitation and cardiovascular outcomes: contemporary evidence and future directions. *Eur Heart J.* 2023;44:1511–1518
316. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/GISE. *G Ital Cardiol.* 2014;15(Suppl 1):3S–27S.
317. Griffo R, Ambrosetti M, Tramarin R, et al. La riabilitazione cardiologica in Italia: documento di consenso 2013 del Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva (GICR-IACPR). *G Ital Cardiol.* 2014;15(1 Suppl 1):3S–27S.
318. Ambrosetti M, Griffo R, Tramarin R, et al. Documento di consenso della Società Italiana di Cardiologia sulla riabilitazione cardiologica: aggiornamento 2011. *G Ital Cardiol.* 2011;12:219–229.
319. Ambrosetti M, Fattirolli F, Gnerre P, et al. Position paper ITACARE-P/FADOI on the referral from internal medicine to cardiac rehabilitation: Executive summary and factsheet. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2024;21:200275.
320. Riccio C, Fattirolli F, Ambrosetti M, et al. Position paper ANMCO in collaborazione con ITACARE-P: gestione della dimissione ospedaliera. *G Ital Cardiol.* 2025;26:519-539.