



Università degli Studi di Genova
Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Direttore:
Prof. Italo Porto

Tesi di Specializzazione

MINOCA - multiCentric registry of ligUria REgion, Italy:
preliminary results of the MINOCA-cure registry

Candidato:
Dott. Alessandro Troccolo

Relatore: Prof. Italo Porto
Correlatore: Dr.ssa Vered Gil Ad

Anno accademico 2021-2022



ABSTRACT

Background: MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries) accounts for about 5-8% of acute myocardial infarctions and represents a relevant diagnostic and therapeutic challenge. Evidence on risk and predisposing factors, as well as on optimal treatment, is still largely insufficient. Finally, in real-world practice, the diagnostic pathway, although decisive in guiding the correct treatment, is often incomplete. We analysed the clinical features, treatments, and outcomes in patients with MINOCA.

Methods: This is a prospective multicentre observational study involving 10 Cardiology units of the Liguria Region where consecutive patients with the diagnose of MINOCA were prospectively enrolled in the MINOCA-CURE “MINOCA - multiCentric registry of ligUria REgion, Italy” registry. Diagnosis was made according to the last European Society of Cardiology (ESC) definition. The primary endpoint was to evaluate the clinical and epidemiological aspect of MINOCA and analyze its diagnostic and therapeutic pathways. Secondary endpoints were to identify predisposing factors and risk factors for MINOCA, evaluate the short- and long-term prognosis of the various forms of MINOCA and evaluate the association of medical therapy and outcomes.

Results: We enrolled 58 patients with the provisional diagnosis of MINOCA, between May 2021 and June 2023. The mean age was 63.4 ± 13.8 years and 34.5% of patients were male. Usual risk factors were low: diabetes mellitus (6.9%), smoking habit (27.6%), COPD (1.7%), arteria hypertension (51%). Most common clinical presentation was chest pain, but 2 patients had cardiac arrest. Most patients underwent coronary angiography (96.2%), but only a part underwent intravascular imaging. The use of cardiac magnetic resonance was low (31.6%), with significant differences from centre to the other. The use of dual antiplatelet therapy as discharge antithrombotic therapy was relatively low (36.7%), with significant difference in the hospitals. As per outcome, there were not intra-hospitalization death, cardiac arrest, new myocardial infarction.

Conclusions: Among consecutive patients enrolled in the cardiac unit of Ligurian region with the diagnosis of MINOCA, there were not intra-hospitalization death, cardiac arrest, new myocardial infarction. The study highlighted the differences in the management of patients both from a diagnostic and therapeutic point of view in the various enrolment centres, with significant differences in the use of advanced methods, both invasive and non-invasive, such as intravascular imaging and cardiac magnetic resonance imaging.

Longer follow-up is necessary to highlight any events and differences in the management of this complex and heterogeneous group of patients.

INTRODUZIONE

L'infarto miocardico in assenza di coronaropatia ostruttiva si riscontra nel \approx 5-8 % di tutti i pazienti con infarto acuto che vengono indirizzati a angiografia coronarica¹. Con il termine MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa o alternativamente a lesioni coronariche non ostruttive) si intende qualsiasi condizione responsabile di una necrosi miocardica di natura ischemica, associata alla documentazione angiografica dell'assenza di lesioni coronariche angiograficamente significative (stenosi <50%). È immediatamente intuibile che il termine MINOCA si riferisca quindi all'evento finale, cioè l'infarto miocardico, piuttosto che alla patologia responsabile sottostante, e che, con tale terminologia, sia rappresentato un gruppo eterogeneo di patologie, accomunate dalle suddette caratteristiche. Da ciò deriva la necessità di non fermarsi, nella pratica clinica, alla diagnosi di MINOCA, ricercando approfonditamente la causa eziologica, al fine di instaurare il trattamento corretto. Il termine MINOCA deve quindi costituire una diagnosi operativa al fine di identificare la specifica eziologia nel singolo paziente²

Di conseguenza, MINOCA è inizialmente considerato al momento dell'angiografia come una diagnosi di lavoro fino a quando un'ulteriore valutazione non esclude altre possibili cause per l'aumento della troponina. Ciò incorpora un gruppo eterogeneo di cause sottostanti che possono coinvolgere condizioni patologiche sia coronariche che non coronariche, con queste ultime che includono disturbi cardiaci ed extracardiaci³. Nella figura 1 è riportata immagine centrale di una revisione pubblicata sul Giornale Italiano di Cardiologia², dove si riassumono i principali snodi diagnostici ed i possibili percorsi decisionali ed esami da eseguire.

Figura 1, diagnosi differenziale e snodi decisionali del MINOCA:

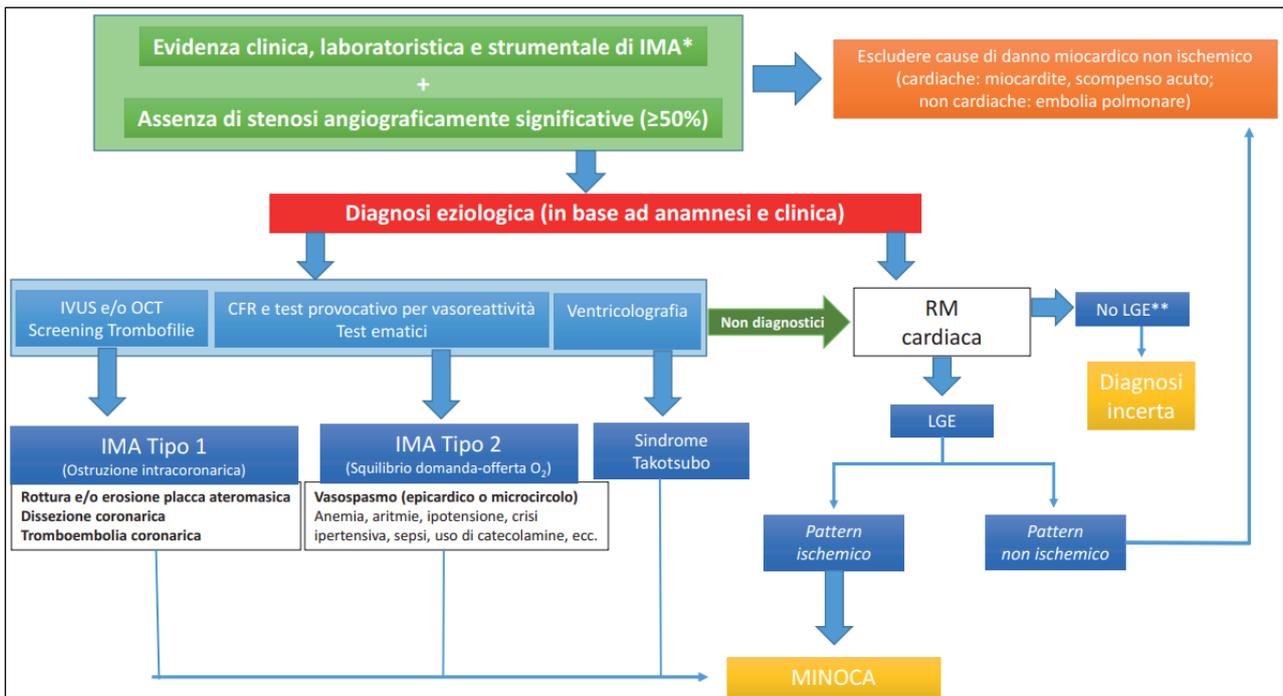


Figura 1, diagnosi differenziale e snodi decisionali del MINOCA

Sebbene il MINOCA possa presentarsi con o senza soprallivellamento del tratto ST sull'ECG, i pazienti con MINOCA hanno meno probabilità di manifestarsi come STEMI e hanno un minor aumento della troponina rispetto alle loro controparti di infarto miocardico acuto con coronaropatia ostruttiva (AMI-CAD). Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con MINOCA differiscono da quelle degli altri pazienti con infarto miocardico acuto (IMA). I pazienti con MINOCA sono generalmente più giovani dei pazienti con AMI-CAD.⁴ Le donne sono rappresentate in modo sproporzionato tra gli individui con MINOCA dove costituiscono quasi il 50% della popolazione MINOCA, ma solo il 25% della popolazione con AMI-CAD⁴.

Rispetto ai pazienti con CAD ostruttiva, i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) con diagnosi di MINOCA hanno maggiori probabilità di essere più giovani e di sesso femminile e meno probabilità di essere diabetici, ipertesi o dislipidemicici, suggerendo un ruolo predominante delle eziologie non aterosclerotiche e di fattori di rischio insoliti o usuali come gli aspetti psicosociali, l'insulino-resistenza e l'infiammazione³.

Tutti gli studi che valutano la prognosi nei pazienti con MINOCA sono considerevolmente eterogenei in termini di criteri di inclusione, misurazione degli esiti e durata del follow-up; alcuni riportano la prevalenza di endpoint come la mortalità o il re-infarto, ma pochi riportano risultati sia per le

popolazioni MINOCA che per quelle CAD. In generale, i pazienti con MINOCA hanno generalmente una prognosi migliore rispetto ai pazienti con AMI-CAD¹, ma un tasso di sopravvivenza inferiore rispetto agli individui sani abbinati per età e sesso³.

In merito alla diagnosi, l'ultimo documento di consenso della Società Europea di Cardiologia (ESC) sul MINOCA ha proposto i seguenti criteri⁵:

- Criteri dell'IMA definiti dalla «Terza definizione universale di infarto del miocardio (IM)»⁵.
- Arterie coronarie non ostruttive secondo le linee guida angiografiche, senza lesioni > 50% in un vaso epicardico maggiore⁵.
- Nessun'altra causa specifica clinicamente palese che possa servire come causa alternativa per la presentazione acuta.⁵

Il più recente documento scientifico dell'American Heart Association (AHA) fornisce una definizione formale e aggiornata per il termine MINOCA, ampiamente etichettato, che incorpora la quarta definizione universale di infarto miocardico^{4,6}.

Figura 2, criteri diagnostici dell'infarto miocardico senza coronaropatia ostruttiva.

Table 14 Diagnostic criteria of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

| The diagnosis of MINOCA is made in patients with AMI fulfilling the following criteria: |
|--|
| <p>1. AMI (modified from the 'Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction' criteria):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Detection of a rise or fall in cardiac troponin with at least one value above the 99th percentile upper reference limit and ● Corroborative clinical evidence of infarction as shown by at least one of the following: <ol style="list-style-type: none"> a. Symptoms of myocardial ischaemia b. New ischaemic electrocardiographic changes c. Development of pathological Q waves d. Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischaemic cause e. Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy |
| <p>2. Non-obstructive coronary arteries on angiography:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Defined as the absence of obstructive disease on angiography (i.e. no coronary artery stenosis $\geq 50\%$) in any major epicardial vessel^a <p>This includes patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Normal coronary arteries (no angiographic stenosis) ● Mild luminal irregularities (angiographic stenosis <30% stenoses) ● Moderate coronary atherosclerotic lesions (stenoses >30% but <50%) |
| <p>3. No specific alternate diagnosis for the clinical presentation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Alternate diagnoses include, but are not limited to, non-ischaemic causes such as sepsis, pulmonary embolism, and myocarditis |

AMI = acute myocardial infarction; MINOCA = myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

^aNote that additional review of the angiogram may be required to ensure the absence of obstructive disease.

© ESC 2020

Figura 2, criteri diagnostici dell'infarto miocardico senza coronaropatia ostruttiva dalle linee guida ESC sulla NSTEMI-ACS, 2020

La Figura 2 fornisce gli attuali criteri per la definizione di MINOCA, che per consenso ora esclude la miocardite e la sindrome di Takotsubo dalla diagnosi finale di MINOCA³.

L'obiettivo dello studio è stato quello di progettare un registro “real world” che descrivesse l'attuale pratica clinica nella gestione di questa cardiopatia eterogenea, in diverse istituzioni liguri ed evidenziasse le implicazioni cliniche e prognostiche del MINOCA.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio è stato concepito per affrontare le seguenti domande di ricerca:

Obiettivi primari:

- Studiare gli aspetti epidemiologici di MINOCA in Liguria
- Analizzare i percorsi diagnostici dei pazienti MINOCA per identificare le attuali criticità diagnostiche.

Obiettivi secondari:

- Identificare i fattori predisponenti e i fattori di rischio per MINOCA
- Valutare la prognosi a breve e lungo termine delle varie forme di MINOCA
- Valutare l'associazione tra terapia medica e risultati.

METODI

Panoramica del protocollo, criteri di inclusione ed esclusione, raccolta dati

MINOCA: multiCentric registry of ligUria REgion, Italy (MINOCA-CURE) è uno studio osservazionale prospettico multicentrico che ha coinvolto 10 unità di Cardiologia della Regione Liguria in cui sono stati arruolati prospetticamente pazienti, di ≥ 18 anni, con diagnosi di MINOCA secondo l'ultimo consenso ESC su MINOCA.

I criteri di inclusione erano:

Per la diagnosi di MINOCA sono necessari i seguenti criteri:

- Diagnosi di infarto miocardico acuto (IMA), come definito dalle linee guida della società europea di cardiologia, 4° definizione universale di infarto miocardico acuto. (evidenza di “curva”, ovvero andamento incrementale o in riduzione delle troponine con almeno un valore sopra il 99° percentile dei valori normali, associata a segni clinici o strumentali di ischemia miocardica acuta).
- Assenza di lesioni coronariche angiograficamente significative (stenosi $< 50\%$)
- Assenza di chiara diagnosi specifica alternativa alla presentazione clinica o prima della coronarografia

I criteri di esclusione erano:

- Paziente senza anatomia coronarica nota (con angiografia coronarica invasiva o TC coronarica) nei primi 30 giorni dalla diagnosi di infarto miocardico
- Paziente senza lesione miocardica di origine ischemica
- Paziente incapace di comprendere gli obiettivi dello studio o incapace di aderire al programma di follow-up

Per tutti i pazienti sono stati raccolti i dati anamnestici, clinici e strumentali, al momento del ricovero, durante la degenza, alla dimissione e nei controlli di follow-up programmati.

Le indicazioni cliniche, strumentali e terapeutiche hanno seguito le indicazioni specifiche delle linee guida e dei documenti di consenso rilasciati dalle società scientifiche e approvati a livello europeo e nazionale.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state riportate come frequenze e percentuali. Le variabili continue sono state valutate visivamente per la distribuzione e successivamente riportate come medie (deviazione standard - SD) o mediana [quartile 3- quartile 1 (Q3-Q1)]. Le regressioni logistiche binarie univariate e multivariate sono state utilizzate per esplorare la predittori dell'esito primario, derivando l'odds ratio (OR) e la confidenza associata al 95% intervalli (CI). L'analisi è stata condotta utilizzando "SPSS 26" (Statistical Package for Social Science, IBM USA, versione 26.1)

RISULTATI

Caratteristiche di base

Nei 10 principali ospedali della Liguria, fin dall'inizio dello studio ad agosto 2023, sono stati arruolati 58 pazienti con diagnosi provvisoria di MINOCA. Le caratteristiche cliniche di base sono riportate in

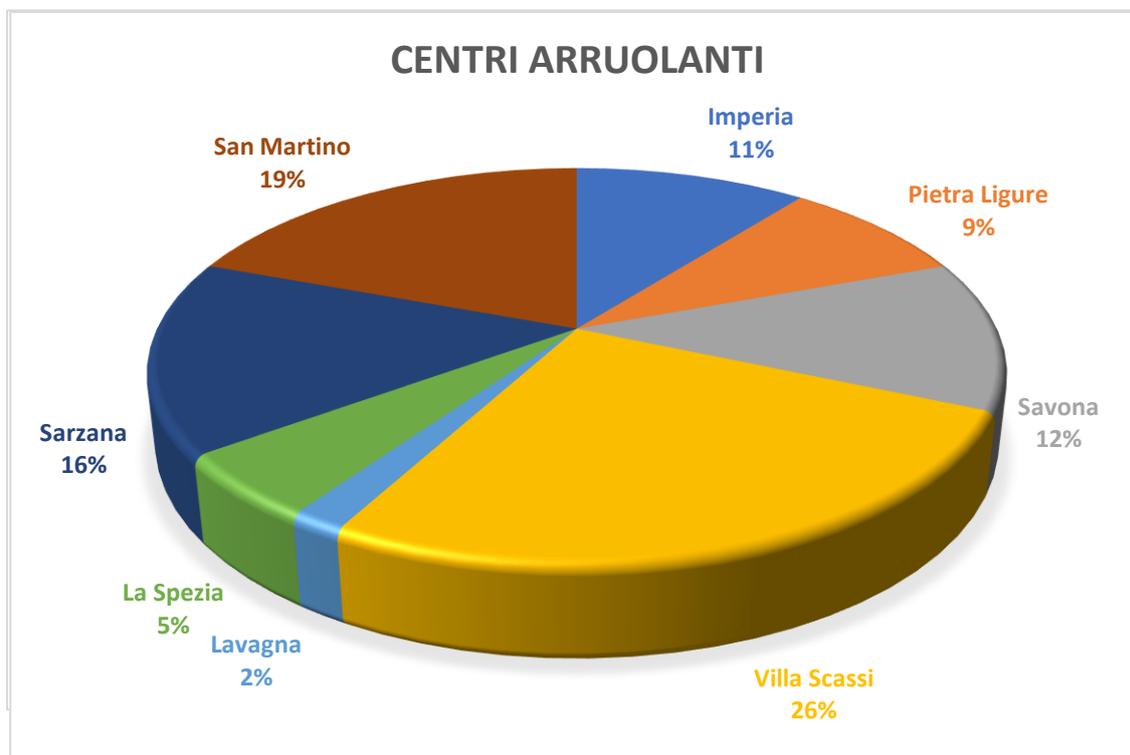


Figura 3, distribuzione dei pazienti nei centri arruolanti

tabella 1, in Figura 3 sono riportate le percentuali di arruolamento pazienti nei diversi Centri coinvolti.

Nella popolazione generale, l'età media è stata di $63,4 \pm 13,8$ anni ed il 34,5% dei pazienti era maschio. La popolazione è caratterizzata mediamente da individui con un basso profilo di rischio cardiovascolare: pochi pazienti diabetici, fumatori, con malattia renale cronica e con pregressa patologia delle arterie coronarie. Anche la storia oncologica attiva o pregressa è poco rappresentata. Invece, a precedere il ricovero è stato frequente riscontrare uno stress fisico o emotivo (20.7%).

Per quanto riguarda la terapia prima del ricovero, una non trascurabile parte della popolazione assumeva già farmaci anti-piastrinici (15.5%) o anticoagulanti (10.3%).

Tabella 1. Caratteristiche di base

| CARATTERISTICHE DI BASE | |
|---|-------------|
| Sesso (maschile) | 20 (34,5%) |
| Fattori di rischio cardiovascolare | |
| Ipertensione | 30 (51 %) |
| Fumo | 16 (27,6%) |
| Ex-fumo | 6 (10,6%) |
| Diabete non insulino dipendente | 3 (5,2%) |
| Diabete insulino dipendente | 1 (1,7%) |
| Dislipidemia | 26 (44,8) |
| Familiarità | 12 (20,7 %) |
| CAD nota (tratta medicalmente) | 2 (3,4%) |
| Pregressa PCI | 1 (1,7%) |
| Scopenso cardiaco | 1 (1,7%) |
| Precedente cerebrovascolare | 2 (3,4%) |
| PAD | 2 (3,4%) |
| Cardiopatia strutturale | 3 (5,2%) |
| Pregresse aritmie | 5 (8,6%) |
| Pregresse aritmie di cui ventricolari | 2 (3,4%) |
| Tromboembolismo venoso | 1 (1,7%) |
| Condizioni al ricovero | |
| Gravidanza - peripartum | 0 (0.0%) |
| Malattia infettiva acuta | 1 (1,7%) |
| Malattia infiammatoria cronica | 0 (0.0%) |
| Fibrodisplasia muscolare | 0 (0,0%) |
| Stress fisico o psicologico | 12 (20,7%) |
| Pregressa neoplasia | 6 (10,3%) |
| Neoplasia attiva | 0 (0,0%) |
| Chemioterapia | 1 (1,7%) |
| Radioterapia | 0 (0,0%) |
| Comorbidità | |
| Stato protrombotico | 0 (0,0%) |
| Malattia renale cronica | 1 (1,7%) |
| BPCO | 1 (1,7%) |
| Asma allergico | 2 (3,4%) |

| | |
|---|-----------|
| Demenza | 0 (0,0%) |
| Terapia antitrombotica (antecedente il ricovero) | |
| Antiplateletica | 9 (15,5%) |
| Anticoagulante | 6 (10,3%) |
| Abbreviazioni: CAD, coronary artery disease; PAD, peripheral artery disease; BPCO broncopneumomatia ostruttiva, | |

Tabella 1, caratteristiche di base

Il sintomo motivante il ricovero è stato, nella maggior parte dei casi, il dolore toracico o equivalenti (90%), talvolta associato alla dispnea da sforzo o a riposo (13.1%). Due Pazienti hanno avuto come prima manifestazione clinica l'arresto cardiocircolatorio. Nessuno invece ha sviluppato shock cardiogeno.

L'elettrocardiogramma di presentazione mostrava un sopraslivellamento del tratto ST in 11 pazienti (20.8%), così come 11 pazienti hanno evidenziato alterazioni aspecifiche della fase di ripolarizzazione ventricolare ed altri 11, inversione dell'onda T. Due Pazienti hanno evidenziato un'aritmia sopraventricolare.

L'ecocardiogramma ha mostrato una normale funzione contrattile del ventricolo sinistro nella maggior parte dei casi (58.8%). La funzione contrattile era lievemente ridotta, moderatamente ridotta e severamente ridotta in 12 (23.5%), 8 (13.8%) ed 1 (1.7%) pazienti rispettivamente. Tuttavia, la cinetica regionale era alterata nel 69.4 % dei casi. L'aspetto tipico di "apical ballooning" è stato riscontrato in 12 pazienti (20.7%) ed in un paziente in forma "atipica".

La tabella 2 riporta i dati degli esami del sangue raccolti durante il ricovero: i valori degli enzimi di miocardionecrosi erano nella maggior parte dei casi marcatamente elevati (troponina > 10 volte UNL nel 67.9% dei casi). La proteina C reattiva era mediamente bassa. Valori di emoglobina e di creatinina erano nella maggior parte dei casi entro il range di normalità.

Tabella 2, risultati esami del sangue.

| ESAMI EMATOCHIMICI | |
|---------------------------|------------------|
| Emoglobina | 13,7 mg/dl ± 1,3 |
| Ematocrito | 40,2±6,4 |

| | |
|---|--------------------|
| Leucociti | 8,0 ± 3,1 |
| Piastrine | 237,9 ± 61,1 |
| creatinina | 0,87 mg/dL ± 0,2 |
| Proteina C reattiva | 5,6 mg/dL ± 12,4 |
| Colesterolo totale | 188,6 mg/dL ± 48,5 |
| Colesterolo LDL | 119,1 mg/dL ± 37,0 |
| Colesterolo HDL | 50,0 mg/dL ± 17,0 |
| Trigliceridi | 118,8 mg/dL ± 73,5 |
| Emoglobina glicata | 11,4nmM/L ± 13,2 |
| Troponina I (picco) | |
| < 5 UNL | 11 (20,8%) |
| 5-10 UNL | 6 (11,3%) |
| > 10 UNL | 36 (67,9%) |
| Creatinin Chinasi MB (picco) | 15,8 ng/mL ± 27,3 |
| TSH | |
| Normale | 35 (92,1%) |
| Aumentato | 2 (5,3%) |
| Soppresso | 1 (2,6%) |
| Abbreviazione: TSH, Thyroid-stimulating hormone | |

Tabella 2, esami ematochimici

La coronarografia è stata eseguita nella maggior parte dei Pazienti (96.2%), tra questi 6 (12.2%) sono stati sottoposti a più studi coronarografici, due pazienti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica non invasiva (TC coronarica, 3.8%). La coronarografia è stata eseguita quasi sempre nei primi giorni del ricovero (media 0.96 ± 0.194 giorni). Nel 40% dei casi, l'esame coronarografico è stato completato dalla ventricolografia. In meno del 15% dei Pazienti si è ricorso ad imaging intravascolare (tabella 3). L'OCT è stata la metodica più utilizzata. All'imaging intravascolare, quando eseguito, tuttavia, non sono state riscontrate alterazioni responsabili della sindrome coronarica acuta.

Tabella 3, metodiche di diagnostica invasiva.

| Diagnostica invasiva | Pazienti (%) |
|----------------------|--------------|
| Coronary angiography | 52 (96,2%) |

| | |
|--|------------|
| Multiple coronary angiography | 6 (12,2%) |
| Ventriculography | 20 (39.9%) |
| FFR | 4 (6,9%) |
| iFR (or other non hyperemic index) | 1 (1,7%) |
| OCT | 7 (12,1%) |
| IVUS | 1 (1,7%) |
| Ach test | 2 (3,4%) |
| Abbreviazioni: FFR, fractional flow reserve, iFR, instant flow fractional reserve; OCT, optical coherence tomography; IVUS, intravascular ultra-sound; Ach, acetilcolin test | |

Tabella 3, diagnostica invasiva

Il ricorso alla risonanza magnetica è stato contenuto: solo 18 (31%) pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca, nella maggior parte dei casi in regime di post-ricovero (91%). Inoltre, il ricorso alla metodica è variato significativamente da centro a centro (tabella 4).

Tabella 4, esami di RMN in specifico centro di arruolamento.

| Centro | RMN totali | Rapporto RMN /pt totali %) |
|----------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Imperia | 2 | 33,33 |
| Pietra Ligure | 0 | 0,00 |
| Savona | 4 | 57,14 |
| Villa Scassi | 2 | 13,33 |
| Lavagna | 1 | 100,00 |
| La Spezia | 0 | 0,00 |
| Sarzana | 1 | 11,11 |

| | | |
|--------------------|----|--------|
| San Martino | 8 | 72,73 |
| TOTALE | 18 | 31,60% |

Tabella 4, esami di RMN in specifico centro di arruolamento.

Per quanto riguarda i reperti di caratterizzazione tissutale, solo in una piccola quota è stato riscontrato edema miocardico (5,2% dei Pazienti sottoposti all'esame) così come ridotto è il reperto di "late gadolinium enhancement (LGE)", circa il 25% dei pazienti testati, con distribuzione "ischemica" nel 17% e "non ischemica" nel 12%.

I dati del ricovero

Il ricovero è durato mediamente 4.48 ± 2.59 giorni (massimo 15 giorni). La dimissione è avvenuta nella maggior parte dei casi al domicilio.

Durante il ricovero si è osservata una funzione ventricolare sinistra normale (frazione d'eiezione [FE] > 55%) nella maggior parte dei casi (80%); nel 15% è risultata lievemente ridotta (FE 41 – 55) e solo nel 4% moderatamente ridotta (FE 31 – 40 %) ma mai severamente ridotta (FE ≤ 30%).

In merito ai farmaci utilizzati alla dimissione, nella maggior parte dei pazienti (75%) vi era l'aspirina. Non si è ricorso alla duplice terapia antiaggregante nei due terzi dei casi. Nei restanti casi è stato prescritto un farmaco inibitore del recettore P2Y12 e questo era nella maggior parte il Clopidogrel (72%), più raramente si è ricorso al Ticagrelor e mai al Prasugrel. La durata prevista della duplice terapia antiaggregante è stata 12 mesi nel 28% dei casi; più raramente si è ricorso a schemi di più breve durata. In un quinto dei casi si è ricorso ad anticoagulante orale (tabella 5).

L'utilizzo della duplice terapia antiplastrinica è variato significativamente tra i vari centri arruolatori (tabella 7). Alla valutazione univariata, nessuna variabile è risultata statisticamente significativa a predire il ricorso alla duplice terapia antiaggregante in dimissione (tabella 8).

In merito alla terapia non antitrombotica, largamente utilizzati sono stati i farmaci betabloccanti (83%), e fra questi il Bisoprololo è stato il più prescritto. Anche i farmaci inibitori del sistema renina - angiotensina sono stati molto utilizzati (68,8%). Più raramente si è ricorso a farmaci calcio-antagonisti (16.3%) e di questi, nel maggior parte erano di tipo diidropiridinico. Altri farmaci

antianginosi come il nitrato nella formulazione orale o transdermica e l'ivabradina sono stati prescritti raramente (tabella 6).

Tabella 5, terapia antitrombotica:

| Terapia antitrombotica | Colonna1 |
|---|-----------------|
| Aspirina | 44 (89,9%) |
| Inibitore P2Y12 | 18 (36,7%) |
| Tipo di P2Y12-i | |
| Clopidogrel | 13 (72,2%) |
| Ticagrelor | 5 (27,8%) |
| Prasugrel | 0 (0,0%) |
| Anticoagulante | 10 (17,2%) |
| Tipo di OAC | |
| VKA | 0 (0,0%) |
| Rivaroxaban | 5 (62,5%) |
| Apixaban | 0 (0,0%) |
| Edoxaban | 3 (37,5%) |
| Dabigatran | 0 (0,0%) |
| Durata prevista DAPT | |
| 12 mesi | 14 (28,0%) |
| 6 mesi | 2 (4,0%) |
| 1 mese | 1 (2,0%) |
| 0 mesi (no DAPT) | 33 (66,0%) |
| Abbreviazioni: OAC, oral anticoagulant; VKA, vitamin K antagonist; DAPT, dual anti-platelet therapy | |

Tabella 5, terapia antitrombotica

Tabella 6, terapia alla dimissione

| Terapia alla dimissione | Colonna1 |
|--------------------------------|-----------------|
| Beta-bloccante | 41 (83,7) |
| ACE-inib /ARB | 33 (68,8%) |
| Calcio-antagonista | 8 (16,3%) |
| Diidropiridinico | 5 (8,6%) |

| | |
|---|------------|
| Non-diidropiridinico | 3 (5,2%) |
| Statina | 43 (87,8%) |
| Altra terapia ipolipemizzante | 12 (24,5%) |
| Nitrato transdermico | 1 (2,0%) |
| Ivabradina | 2 (4,1%) |
| Ranolazina | 3 (6,3%) |
| Abbreviazioni: ACE, angiotensin convertatase enzyme; ARB angiotensin receptor blocker | |

Tabella 6, terapia alla dimissione

Tabella 7, differente utilizzo della DAPT nei vari centri

| Centro | Pazienti | DAPT | DAPT /pt totali %) |
|---------------|-----------------|-------------|-------------------------------|
| Imperia | 6 | 4 | 66,67 |
| Pietra Ligure | 5 | 5 | 100 |
| Savona | 7 | 3 | 42,86 |
| Villa Scassi | 15 | 5 | 33,33 |
| Lavagna | 1 | 1 | 100 |
| La Spezia | 3 | 1 | 33,33 |
| Sarzana | 9 | 2 | 22,22 |
| San Martino | 11 | 0 | 0 |
| TOTALE | 57 | 21 | 36,84 |

Tabella 7, differente utilizzo della DAPT nei vari centri

Tabella 8, univariata dei predittori del ricorso alla duplice terapia antiaggregante in dimissione

| Covariata | Univariata | Colonna1 |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------|
| | OR (95% CI) | P value |
| Sesso | 0,4 (0,1-1,4 | 0,166 |
| Età (+ 1 aa) | 1,0 (0,9 - 1,1) | 0,36 |
| Centro di arruolamento (vs imperia) | | |

| | | |
|--|----------------|-------|
| Pietra Ligure | 0,5 (0,1-12,9) | 0,676 |
| Savona | 0,4 (0,1-3,6) | 0,396 |
| Villa Scassi | 0,3 (0,1-2,4) | 0,262 |
| Lavagna | er | |
| La Spezia | 0,2 (0,1-4,7) | 0,355 |
| Sarzana | 0,1 (0,1-1,4) | 0,099 |
| HSM | 0 | 0,999 |
| Picco troponinico (vs < 5 UNL) | | |
| 5 - 10 UNL | 1,2 (0,1 -11) | 0,872 |
| > 10 UNL | 0,3 (0,1-1,2) | 0,097 |
| OCT | 3 (0,6-16) | 0,176 |
| RMN cardiaca | 0,4 (0,1-1,7) | 0,246 |
| Edema alla RMN cardiaca (vs non eseguito) | | |
| Edema non presente | 0,8 (0,1-6,0) | 0,857 |
| Edema presente | 1,2 (0,1-17,9) | 0,87 |
| Distribuzione LGE (vs non LGE) | | |
| LGE ischemico | 1,5 (0,1-23) | 0,771 |
| LGE non ischemico | 0 | 0,999 |
| Abbreviazioni: HSM, Ospedale policlinico San Martino; UNL, upper normal limit; OCT, optical coherence tomography; RMN risonanza magnetica nucleare; LGE, late gadolinium enhancement | | |

Tabella 8, univariata dei predittori del ricorso alla duplice terapia antiaggregante in dimissione

Gli outcome:

In merito agli outcome intraricovero, non si sono registrati morti intraricovero né nuovi infarti del miocardio o eventi ischemici cerebrali. Non è stato necessario il ricorso a supporti farmacologici al circolo o di tipo meccanico. Si sono osservate rarissime recidive di aritmia, tutte di tipo sopraventricolare (3.4%).

DISCUSSIONE

Questo è uno studio osservazionale prospettico multicentrico che ha coinvolto dieci unità di cardiologia della Regione Liguria che ha come scopo quello di investigare le caratteristiche di base, la gestione del paziente dalla diagnosi, al ricovero, la dimissione ed il follow-up, quindi gli outcome dei pazienti con diagnosi di MINOCA.

Nel nostro registro abbiamo valutato un gruppo di popolazione “real world”, mostrando l’usuale pratica clinica di dieci istituti italiani, della regione Liguria, alcuni di essi a volume medio-alto. Il MINOCA è una “working diagnosis” nella maggior parte dei pazienti dimessi dal ricovero indice e parte del percorso diagnostico prosegue al di fuori dell’ospedale.

Siamo stati in grado di approfondire a fondo le caratteristiche di base della popolazione MINOCA, fornendo una visione precisa dei fattori di rischio, delle manifestazioni cliniche, del percorso diagnostico e terapeutico della popolazione in esame.

In linea con la letteratura⁷ si evidenzia una netta prevalenza del sesso femminile, un rischio cardiovascolare più basso, meno pazienti ipertesi, diabetici o polivascolopatici. Per quanto riguarda la presentazione clinica, il dolore toracico o equivalenti è stato il motivo del ricovero nella maggior parte dei casi. Due pazienti hanno esordito con arresto cardiaco. L’elettrocardiogramma di presentazione ha mostrato un sopraslivellamento del tratto ST nel 20% dei casi. L’approccio diagnostico è apparso differente da centro a centro: se il ricorso all’angiografia tradizionale è stato elevatissimo, decisamente minore è stato l’utilizzo di imaging intravascolare (IVUS / OCT), come riportato in tabella 3. Anche il ricorso alla risonanza magnetica cardiaca è stato complessivamente basso (circa un terzo dei casi) ed eterogeneo da centro a centro (tabella 7), con ben due centri arruatori che non hanno effettuato risonanze magnetiche cardiache.

Come noto, il MINOCA può essere considerato come un termine “ombrello” che comprende un gruppo eterogeneo di cause sottostanti⁸. Ciò include sia le patologie coronariche che quelle non coronariche, con queste ultime che includono disturbi sia cardiaci che extra-cardiaci. Quando non viene stabilita una diagnosi a seguito di angiografia coronarica, il MINOCA rappresenta una diagnosi “di lavoro” e non una diagnosi definitiva. È fondamentale che i medici eseguano ulteriori valutazioni e indagini per stabilire la causa sottostante del MINOCA, il che consentirà di stabilire una diagnosi finale e di gestire i pazienti in modo appropriato. La mancata identificazione della causa sottostante del MINOCA può comportare una terapia inadeguata o inappropriata.⁸

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) si è dimostrata in grado di identificare la causa sottostante in ben l'87% delle pazienti con MINOCA⁹. Le ultime linee guida internazionali hanno sottolineato l'importanza della CMR in questo contesto e le ultime linee guida ESC sulle sindromi coronariche acute e in particolare sul MINOCA hanno dato una forte raccomandazione (classe I, livello di evidenza B) sulla CMR⁸.

Nel nostro studio, tuttavia, la risonanza ha identificato solo in una percentuale minoritaria edema ed LGE (rispettivamente il 5 e 25% dei pazienti testati), rendendo così difficile raffinare ulteriormente la diagnosi. Questo è anche spiegabile dal fatto che la maggior parte degli studi di risonanza sono stati seguiti in regime di post-dimissione (> 90%) il che può aver ridotto il potere diagnostico dell'esame.

Molto discusso è il tipo di terapia antitrombotica da utilizzare nel contesto di diagnosi di MINOCA non ulteriormente raffinata. Le linee guida del 2020 sulle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST si esprimevano ponendo una indicazione IIb "may be consider" sul ricorrere alle usuali terapie di prevenzione secondaria utilizzata nella coronaropatia aterosclerotica (duplice terapia antitrombotica, statine, ACE-inibitori /bloccanti del recettore dell'angiotensina [ARB], β -bloccanti...) qualora la diagnosi finale fosse quella di MINOCA di causa sconosciuta, basandosi tuttavia solo sulla opinione degli esperti³. Le ultime linee guida europee sulle sindromi coronariche acute, invece non si esprimono a riguardo⁸. Per valutare il ruolo dell'usale terapia di prevenzione secondaria nel contesto di MINOCA, Lindahl et al¹⁰. hanno eseguito un'analisi stratificata di 9138 pazienti con MINOCA iscritta al registro SWEDEHEART, valutando la relazione tra il trattamento con statine, ACE-inibitori/ARB, β -bloccanti e duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) e il composito di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazione per re-infarto, insufficienza cardiaca, o ictus. Dopo un follow-up medio di 4,1 anni, c'è stato un tasso di eventi significativamente più basso associato all'uso di statine (hazard ratio, 0,77 [IC 95%, 0,68-0,87]) e ACE-inibitori/ARB (hazard ratio, 0,82 [IC 95%, 0,73-0,93]) e una tendenza a un tasso di eventi più basso con l'uso di β -bloccanti (hazard ratio, 0,86 [IC 95%, 0,74–1,01]). L'uso della DAPT non è risultato associato a un tasso di eventi inferiore (hazard ratio, 0,90 [IC 95%, 0,74-1,08])⁴. Principale limite di questa analisi è la sua natura retrospettiva, seppur in ampia popolazione. Per tale motivo sono necessari studi randomizzati, tra cui si attende il risultato dello studio MINOCA BAT (Randomized Evaluation of Beta-Blocker and ACEI/ARB Treatment in MINOCA Patients)¹¹, che ha come obiettivo quello di valutare il ruolo di queste classi di farmaci.

Nel nostro studio, è stato complessivamente basso il ricorso alla duplice terapia anti-piastrinica (DAPT) in dimissione, e nei casi in cui si è optato per la DAPT, quest'ultima non è stata influenzata in modo statisticamente significativa dagli usuali parametri clinici e neppure dai risultati dell'esame di risonanza magnetica, ma probabilmente più all'esperienza del centro, con importanti differenze fra i vari centri sul suo utilizzo, seppur non risultando statisticamente significativo all'analisi univariata (tabella 7 e tabella 8).

Come sopra riportato, le ultime linee guida internazionali sull'argomento sono vaghe sulla terapia da utilizzare nel MINOCA. Ancora di più sul ricorso alla duplice terapia antiaggregante. Studi di registro riportano benefici apportati da beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine¹⁰. Nella nostra popolazione è stato molto elevato il ricorso a questi gruppi di farmaci (tabella 6), soprattutto per quanto riguarda beta-bloccanti e terapia ipolipemizzante.

CONCLUSIONI:

Abbiamo riportato i risultati preliminari del registro multicentrico osservazionale prospettico MINOCA cure.

Abbiamo raccolto dati di pazienti “real world” provenienti da 10 istituzioni italiane della regione Liguria, fornendo informazioni riguardo le caratteristiche di base dei pazienti, le manifestazioni cliniche di presentazione, l’iter diagnostico terapeutico e gli outcome a breve termine.

Questa analisi preliminare ha evidenziato l’assenza di “hard outcome” a breve termine ed ha portato in luce le differenze di gestione sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico dei pazienti nei vari centri di arruolamento, con significative differenze nell’utilizzo di metodiche avanzate sia invasive che non invasive come imaging intravascolare e risonanza magnetica cardiaca.

Un follow-up più lungo è necessario per evidenziare eventuali eventi e differenze nella gestione di questo complesso ed eterogeneo gruppo di pazienti.

LIMITAZIONI

Questo studio è stato concepito con un disegno osservazionale e prospettico, che introduce un bias di selezione intrinseco e fa presagire il rischio di perdita di dati ed eventi.

Chiaramente, un certo numero di eventi, in particolare "hard event", potrebbero essere stati significativamente influenzati da bias selettivi.

Con specifico riguardo a questa analisi ad interim, l'individuazione di differenze in eventi rari, ma pericolosi per la vita, potrebbe essere stata ostacolata da una bassa potenza statistica, data la limitata dimensione del campione. Pertanto, non si può escludere un errore di tipo 2.

La brevità del follow-up ha di fatto limitato la valutazione degli eventi alla sola tempistica del ricovero. Lo studio proseguirà con aggiunti delle fasi di follow-up ad almeno un anno.

BIBLIOGRAFIA

1. 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(10):861–70.
2. Buono A, Pedrotti P, Soriano F, et al. L'infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa (MINOCA): inquadramento diagnostico, patogenesi, terapia e prognosi. *G Ital Cardiol* 2019;20(9):499–511.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289–367.
4. 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(18):E891–908.
5. 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(3):143–53.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40(3):237–69.
7. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): Results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc* 2018;7(13).
8. Task A, Members F, Byrne RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) (United Kingdom), (United Kingdom),. 2023;1–107.
9. Pathik B, Raman B, Amin NHM, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: Incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(10):1146–52.
10. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;135(16):1481–9.
11. Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design: MINOCA-BAT: Rationale and design. *Am Heart J* 2021;231:96–104.