



CENTRO NAZIONALE
ECCELLENZA CLINICA,
QUALITÀ E SICUREZZA DELLE CURE



LINEA GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE (SCA)

DRAFT SCOPE

1. Titolo esteso

Linea guida per il trattamento delle Sindromi Coronariche Acute (SCA).

2. Mandato

La presente Linea Guida rientra nel programma prioritario stabilito dal Comitato Strategico del Sistema Nazionale Linee guida (SNLG) e sarà sviluppata dal Centro Nazionale di Eccellenza Clinica Qualità e Sicurezza delle Cure (CNEC) nel rispetto degli standard metodologici e di processo definiti da questo Istituto.

3. Obiettivi

L'obiettivo della presente Linea Guida (LG) è valutare l'efficacia clinica e il rapporto costo/efficacia delle diverse strategie per il trattamento delle SCA al fine di sviluppare raccomandazioni per la pratica clinica. La LG mira a migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita delle persone colpite da infarto miocardico o con angina instabile. Un ulteriore obiettivo della LG è quello di ridurre, fino ad eliminare, le differenze sesso/genere relate ancora oggi esistenti negli outcome delle sindromi coronariche acute negli uomini e nelle donne. Poiché esistono delle acclarate differenze dal punto di vista epidemiologico, fisiopatologico, sintomatologico, nella risposta ai trattamenti e nella sopravvivenza, nonché nella qualità di vita, nei pazienti uomini e donne affetti da cardiopatia ischemica, è necessario predisporre indicazioni specifiche e univoche che tengano in considerazione le peculiarità di sesso-genere, al fine di migliorare la qualità delle cure offerte e della vita post evento acuto.

Quesiti per la Linea Guida sulle sindromi coronariche acute

QC1. Negli adulti con angina instabile o NSTEMI le indagini invasive precoci (angiografia), con l'intento di valutare (e, nei casi ritenuti idonei, di eseguire) la rivascolarizzazione, migliorano gli esiti rispetto al trattamento conservativo iniziale, con o senza angiografia tardiva?

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza persistente sopraslivellamento del segmento ST (SCA NSTEME) i vantaggi a breve e lungo termine di una strategia invasiva precoce basata sulla coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione, percutanea o chirurgica, son ben noti da tempo. Meno chiaro è il timing ottimale di esecuzione della coronarografia (entro 24 ore oppure entro 72 ore).

Le linee guida ESC 2020, confermando le precedenti del 2015, raccomandano l'esecuzione della coronarografia entro 24 ore nel paziente ad alto rischio ed entro 2 ore in quelli ad altissimo rischio, non prevedendo più la fascia del timing di esecuzione entro 72 ore (1). Le evidenze a supporto di questa raccomandazione sono tuttavia deboli e derivano prevalentemente da una sottoanalisi di uno studio neutro, il TIMACS, che ha dimostrato la superiorità della strategia invasiva precoce rispetto a quella

dilazionata soltanto nei pazienti con GRACE risk score >140 (2). Anche nel più recente studio VERDICT il beneficio sull'endpoint primario morte, infarto miocardico non fatale o stroke è risultato limitato ai pazienti con GRACE risk score >140 (3). Le linee guida NICE 2020 affermano invece che non è possibile fornire una raccomandazione definitiva rispetto al timing ottimale, ma esiste accordo per raccomandare l'esecuzione della coronarografia entro 72 ore (4).

Il timing di coronarografia/rivascolarizzazione dovrebbe tenere conto delle evidenze scientifiche disponibili e delle possibilità organizzative di una parte considerevole delle cardiologie nazionali. La LG si propone di indicare come scegliere pazienti a più alto rischio da sottoporre a coronarografia entro 24 ore in base alla gravità clinica del singolo paziente e al contesto organizzativo.

QC2. Qual è la scelta ottimale della terapia antitrombotica negli adulti con angina instabile o NSTEMI che vengono presi in considerazione per l'angiografia coronarica entro 24 ore dal ricovero?

I farmaci antitrombotici rappresentano il caposaldo del trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta. Negli ultimi decenni molteplici nuovi farmaci si sono affiancati all'aspirina (gold standard per i pazienti con infarto miocardico da oltre 50 anni) sia nella classe farmacologia degli antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, abciximab, tirofiban, eptifibatide, cangrelor) sia degli anticoagulanti (enoxaparina, fondaparinux e bivalirudina). Nel NSTEMI il tipo di trattamento antitrombotico è strettamente legato all'inquadramento diagnostico e al timing con cui si suppone di eseguire lo studio coronarografico e la procedura di rivascolarizzazione percutanea.

Un punto critico riguarda il pretrattamento con i farmaci inibitori del recettore P2Y12 nei pazienti con NSTEMI avviati a coronarografia ed eventuale PCI. Le recenti linee guida ESC 2020 controindicano il pretrattamento routinario, limitandolo come raccomandazione di classe IIb nei pazienti nei quali non si prevede una strategia invasiva precoce (1). Le linee guida NICE 2020 raccomandano la doppia antiaggregazione piastrinica con prasugrel o ticagrelor (clopidogrel solo nei pazienti con contemporanea indicazione alla terapia anticoagulante orale) ma non entrano nel merito del timing di somministrazione degli inibitori P2Y12 (4).

La posizione delle linee guida ESC è attualmente oggetto di ampio dibattito all'interno della comunità scientifica dal momento che l'astensione dal trattamento con doppia antiaggregazione piastrinica può essere ragionevole nei pazienti con NSTEMI direttamente ricoverati nelle cardiologie Hub dove è spesso possibile l'esecuzione della coronarografia entro 24 ore, ma lascia perplessità per i pazienti ricoverati nei centri Spoke senza emodinamica per i quali i tempi attuali di esecuzione della coronarografia sono distanti da quelli raccomandati dalle linee guida.

QC3. Qual è l'efficacia clinica e la costo-efficacia della PCI multivasale rispetto alla PPCI del solo vaso colpevole nelle persone con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST e malattia coronarica multivasale sottoposte ad angioplastica primaria (PPCI)? [con/senza shock cardiogeno]

Nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del segmento ST (STEMI) circa il 40-60% dei pazienti presenta ulteriori lesioni coronariche oltre alla lesione colpevole (culprit). Numerosi studi osservazionali, trial randomizzati e metanalisi hanno dimostrato un potenziale beneficio della strategia di rivascolarizzazione completa eseguita sia durante l'angioplastica primaria (PPCI) che successivamente (PPCI stadiata prima della dimissione o entro il primo mese).

Al contrario nei pazienti con STEMI in shock cardiogeno lo studio CULPRIT-SHOCK (5) ha dimostrato che una rivascolarizzazione completa non solo non garantisce alcun vantaggio, ma al contrario incrementa significativamente il rischio di morte a breve termine e a distanza di 1 anno.

Rimangono aperti una serie di punti, in particolare il timing ottimale del trattamento delle lesioni nonculprit (nella stessa seduta della PPCI o stadiata) e l'utilità di un approccio basato sulla valutazione funzionale mediante FFR per definire le lesioni non culprit meritevoli di PCI.

QC4. Organizzazione ottimale reti/hub per la gestione dello shock cardiogeno nello STEMI

Lo shock rappresenta una delle più gravi complicanze dell'infarto miocardico acuto e la sua incidenza oscilla tra il 5% ed il 10%. Negli ultimi 20 anni in Italia si è registrato un modesto ma progressivo calo della sua incidenza con la riduzione più rilevante nel periodo 2001-2006 coincidente con l'implementazione delle reti cliniche per lo STEMI. Negli anni successivi purtroppo l'incidenza di shock cardiogeno è rimasta stabile e la sua mortalità rimane ancora oggi elevata, intorno al 40-50% a 30 giorni. (6)

La strategia terapeutica dello shock cardiogeno si basa sul sostegno alla circolazione e su trattamenti eziologici finalizzati a rimuovere la causa dello shock. In caso di inefficacia dei farmaci o necessità di supporto immediato per la rivascolarizzazione è necessario utilizzare dispositivi di assistenza meccanica temporanei con l'obiettivo di contrastare gli effetti negativi causati dalla riduzione della portata cardiaca. I sistemi di supporto emodinamico più comunemente impiegati sono rappresentati dal contropulsatore aortico (IABP), la pompa microassiale transaortica (Impella) e dai sistemi di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). Recenti evidenze scientifiche hanno ridimensionato il ruolo dello IABP rispetto alla semplice terapia vasoattiva, ma lo IABP continua tuttavia a rappresentare il dispositivo di prima scelta disponibile in tutte le UTIC-PCI (7). In seconda linea, in caso di inefficacia dello IABP va considerato l'utilizzo dell'Impella e dell'ECMO che di solito è disponibile solo nelle UTIC di ospedali dotati di cardiocirurgia. Qualora il paziente con shock cardiogeno presenti instabilità persistente nonostante la strategia terapeutica adottata o impossibilità di rimuovere IABP, Impella o ECMO nelle 24-48 ore successive all'impianto si considera il trasferimento in un centro Hub con programma di trapianto cardiaco o impianto di LVAD.

Per una gestione ottimale del paziente con shock cardiogeno è necessario dare indicazioni sulla efficacia e costo/efficacia della implementazione di un modello di rete capace di migliorare la prognosi del paziente con shock cardiogeno che rimane ancora oggi gravata da un'elevata mortalità.

QC5. Nelle donne di età adulta e anziana con sintomatologia sospetta di SCA, tipica e/o peculiare, che afferiscano all'attenzione del personale sanitario/presidio medico di pronto soccorso, quali sono gli esami clinico-strumentali più accurati per il triage di una sospetta SCA?

La sintomatologia della sindrome coronarica acuta nella popolazione femminile è spesso differente da quella descritta da soggetti di sesso maschile, essendo più frequentemente caratterizzata da cardiopalmo, astenia intensa, dispnea improvvisa, nausea, epigastralgia, diaforesi, dolore interscapolo-vertebrale, stato d'ansia ad improvvisa insorgenza [9] e meno frequentemente caratterizzata da dolore toracico retrosternale di tipo oppressivo/costrittivo non modificabile con atti del respiro, né con la postura, eventualmente irradiato al giugulo, agli arti superiori o in sede dorsale. Tale condizione costituisce il correlato sintomatologico a condizioni fisiopatologiche differenti: nelle donne è, infatti, più frequente un danno al microcircolo coronarico, causato principalmente da disfunzione endoteliale, più evidente dopo la menopausa, per il mancato effetto protettivo degli estrogeni (ridotta produzione di ossido nitrico), mentre risulta meno frequente la stenosi delle arterie coronarie [10]. Tutto ciò premesso, risulterà evidente quanto sia di fondamentale importanza basare l'iter diagnostico in primo luogo sull'esatto inquadramento e sul corretto riconoscimento dei sintomi che non potranno prescindere da una meticolosa fase anamnestica sui fattori di rischio tradizionali e sesso/genere specifici, un accorto esame obiettivo già al primo contatto con personale sanitario, ai quali sarà necessario far seguire *esami di laboratorio* (standard e dosaggio dei biomarcatori di miocardionecrosi

con curva a 0'-60'-120'- e del pro-BNP, ove disponibile) ed *esami strumentali* (elettrocardiogramma a 12 derivazioni, saturimetria, ecocardiogramma transtoracico, angio-TC coronarica -in caso di esami clinico-strumentali negativi e laddove indicato-) [11].

QC6. Nella popolazione femminile, di età adulta e anziana, con sintomatologia sospetta di SCA, tipica e/o peculiare, quali esami clinici e strumentali migliorano gli esiti del trattamento?

Considerate le differenze fisiopatologiche e di presentazione clinica delle SCA in donne e uomini, è auspicabile giungere il più rapidamente possibile ad un corretto inquadramento diagnostico per poter mettere poi in pratica il più opportuno trattamento. In totale accordo con le Linee Guida ESC 2020 [1], l'iter diagnostico deve essere intrapreso il più rapidamente possibile, per garantire non solo il rapido riconoscimento della condizione ischemica sottostante, ma anche l'invio del paziente dal territorio al centro ospedaliero più idoneo a garantire il giusto grado di intensità di cure. Oltre agli esami diagnostici ormai parte integrante dell'iter diagnostico-terapeutico delle SCA (elettrocardiogramma a 12 derivazioni, ecocardiogramma transtoracico, angio-TC coronarica (in caso di esami clinico-strumentali negativi e laddove indicato), angiografia coronarica da eseguirsi nel timing opportuno [1]) sarebbe auspicabile integrare la valutazione con test di vasoreattività per escludere il vasospasmo, nonché con la valutazione della riserva funzionale di flusso (FFR e iFR) per lo studio del microcircolo coronarico in caso di rilievo di coronarie "angiograficamente indenni" [12, 13].

QC7. Nella popolazione femminile, di età adulta e anziana, con sintomatologia sospetta di SCA, tipica e/o peculiare, quali terapie farmacologiche migliorano gli esiti?

Nonostante esistano chiare evidenze in merito alla necessità di eseguire terapia farmacologica in prevenzione secondaria dopo evento acuto, sia negli uomini, sia nelle donne, frequentemente la popolazione femminile con anamnesi positiva per SCA viene sottotrattata. Il problema riguarda sia il sottodosaggio dei farmaci, sia la mancata prescrizione farmacologica, dovuta, in primis, al mancato riconoscimento della malattia del microcircolo coronarico, sia la ridotta compliance nell'assunzione della terapia tra le donne. Pur conoscendo l'indiscussa necessità dalle terapie farmacologiche quali calcio antagonisti, vasodilatatori, betabloccanti, ranolazina, statine, antiaggreganti (dual antiplatelet therapy, DAPT), la terapia farmacologica è frequentemente discontinuata per insorgenza di intolleranze farmacologiche e per mancata compliance terapeutica [10, 14]. E', tuttavia, da rilevare che le indicazioni in merito alla terapia farmacologica derivano per lo più da trial clinici (RCT) in cui è stata arruolata una preponderante quota di soggetti di sesso maschile, che, come su detto, sviluppano una cardiopatia ischemica che colpisce prevalentemente i grandi vasi coronarici epicardici, con una patologia aterosclerotica e una composizione di placca ateromastica differenti rispetto a quanto solitamente accade nelle donne. Questo fa sì che le evidenze e le indicazioni di trattamento derivate da tali RCT vengano estese in maniera indifferenziata a tutte le sindromi coronariche acute, indipendentemente dalla fisiopatologia che soggiace alle diverse forme cliniche. Ciò spiega almeno in parte la mancata/differente risposta farmacologica, l'insorgenza di eventi avversi o intolleranze farmacologiche e quindi la mancata compliance. Resta pertanto fondamentale procedere alla valutazione di dati scientifici disaggregati già a partire dai trial clinici in modo poi da poter applicare evidenze veritiere e concrete alla singola forma di cardiopatia ischemica [15, 16].

QC8. Nella popolazione femminile, di età adulta e anziana, con sintomatologia sospetta di SCA, tipica e /o peculiare quali sono gli interventi più efficaci/costo-efficaci ed appropriati per ridurre il tempo di diagnosi e tempo "door-to-balloon"?

Il problema più rilevante che determina ritardo diagnostico e terapeutico nelle donne con sintomi, tipici e/o peculiari, è il mancato riconoscimento di tale sintomatologia in relazione alla SCA, sia da parte delle donne che ne sono affette, sia da parte del personale sanitario [17]. Ciò comporta ritardo diagnostico e terapeutico, che impatta negativamente sugli outcome (mortalità, tempi di degenza, qualità di vita post evento acuto) [1]

Numerose proposte sono state avanzate negli ultimi anni per ridurre e colmare queste lacune. E' fondamentale istruire adeguatamente il personale sanitario già a partire dalle università, applicando in modo efficace e capillare la legge 3/2018, Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere [19], in tutti i corsi di studio, proseguendo con l'educazione continua del personale del territorio, dei presidi di primo intervento e quelli ospedalieri di secondo livello [20]. E', inoltre, altrettanto importante informare adeguatamente la popolazione generale e le donne in particolare, sottolineando che le patologie cardiovascolari, e la malattia ischemica in particolare, costituiscono la prima causa di morte nelle donne nel nostro paese [21]. E', infine, auspicabile la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici dedicati alle sindromi coronariche acute nelle donne come ulteriore strumento di intervento teso al rapido riconoscimento della sintomatologia, per poter intraprendere il corretto iter diagnostico e di trattamento (rivascolarizzazione precoce) al fine di ridurre il tempo "door-to-balloon". [20]

5. Metodi

- Quesiti clinici strutturati secondo l'acronimo PICO (population, intervention, comparator, outcome) adattato per quesiti di intervento, diagnosi ecc.
- Applicazione della metodologia GRADE, come delineato nel Manuale Metodologico ISS-CNEC di produzione di Linee Guida (8).

6. Setting

SSN; cure primarie, secondarie e terziarie.

7. Outcome

Di seguito sono riportati i **principali** esiti che verranno considerati nella Linea Guida come potenzialmente rilevanti per la definizione della qualità delle prove e la formulazione delle raccomandazioni.

Per QC1

Esiti ai seguenti intervalli di tempo: in ospedale, 30 giorni, 1 anno (o più vicino a 1 anno)

- a. Mortalità (tutte le cause e cardiovascolare)
- b. Re-infarto miocardico non fatale e fatale
- c. Rivascolarizzazione non pianificata
- d. Sanguinamento maggiore (incluso BARC 3-5)
- e. Sanguinamento minore (inclusi BARC 2, TIMI). Sanguinamento intracranico registrato separatamente.
- f. Qualità della vita correlata alla salute
- g. Durata della degenza ospedaliera
- h. Ischemia refrattaria
- i. Esiti (dopo 1 anno): Ictus. Riospedalizzazione non pianificata per qualsiasi motivo (+ esiti da a-e).

Per QC2

- a. Mortalità per tutte le cause – fino a 30 giorni (o punto temporale più vicino ma < 1 anno), (specificare se in ospedale)
- b. Mortalità cardiaca – fino a 30 giorni
- c. Re-infarto miocardico – fino a 30 giorni

- d. Trombosi correlata al catetere – 30 giorni
- e. Complicanze legate al sanguinamento, incluso ictus emorragico – fino a 30 giorni (è necessario differenziare l'emorragia da ictus e l'emorragia non da ictus)- verrà utilizzata la seguente gerarchia di scale di sanguinamento: BARC; definizione dell'autore; TIMI; GUSTO
- f. Qualità della vita correlata alla salute.

Per QC3

- a. Mortalità per tutte le cause a 30 giorni
- b. Mortalità cardiovascolare a 30 giorni
- c. Mortalità per tutte le cause a 1 anno
- d. Mortalità cardiovascolare a 1 anno
- e. Re-infarto miocardico totale (fatale e non fatale) a 30 giorni
- f. Re-infarto miocardico fatale a 30 giorni
- g. Re-infarto miocardico (fatale e non fatale) a 1 anno
- h. Re-infarto miocardico fatale a 1 anno
- i. Qualità della vita correlata alla salute.
- j. Ictus di qualsiasi tipo – a 1 anno
- k. Nefropatia da mezzo di contrasto (notare anche la popolazione che va in dialisi/terapia sostitutiva renale)
- l. Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca – 1 anno
- m. Rivascolarizzazione non pianificata – 1 anno
- n. Complicanze legate al sanguinamento, incluso ictus emorragico – fino a 30 giorni (è necessario differenziare l'emorragia da ictus e l'emorragia non da ictus)- verrà utilizzata la seguente gerarchia di scale di sanguinamento: BARC; definizione dell'autore; TIMI; GUSTO
- o. Durata della degenza ospedaliera.

Per QC4

- a. Mortalità per tutte le cause.
- b. Mortalità cardiovascolare

Per QC5

- a. Sensibilità, specificità, VPP, VPN
- b. Intervallo diagnosi-inizio trattamento (in ambulanza/ospedale)
- c. Tempi di trasporto verso la struttura più adeguata, solo per la diagnosi effettuata sul territorio/ambulanza.

Per QC6

- a. Mortalità intraospedaliera, per tutte le cause e cardiovascolari
- b. Mortalità intraospedaliera, per tutte le cause e cardiovascolari
- c. Tempo alla diagnosi
- d. Tempo del soccorso
- e. Tempo “door-to-balloon”
- f. Tempi di ricovero (degenza media ospedaliera).

Per QC7

- a. Mortalità intraospedaliera, per tutte le cause e cardiovascolari
- b. Tempo alla diagnosi
- c. Tempo del soccorso
- d. Tempo “door-to-balloon”

- e. Tempi di ricovero (degenza media ospedaliera).

Per QC8

- a. Mortalità intraospedaliera e generale
- b. Miglioramento della sintomatologia (specificare quali sintomi),
- c. Numero di recidive.

Prospettiva economica:

- a. analisi costo efficacia/costo utilità (se disponibili)
- b. prospettiva public payer SSN.

8. Professionalità coinvolte

Cardiologi, internisti, geriatri, medici di medicina generale, infermieri, rappresentanti dei pazienti.

Bibliografia

1. Collet J-P, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020.
2. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. for the TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:165-175.
3. Kofoed KF, kelbaek H, Hansen PR et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2018; 138:2741-2750.
4. NICE guideline [NG185]. Acute coronary syndromes. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185>
5. 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.
6. 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 Failure* 2015;17:1124-1132
7. Hajar LA, Teboul J-L. Mechanical circulatory support device for cardiogenic shock: state of the art. *Critical Care* 2019;23:76
8. Iannone P, Coclite D, Napoletano A, Fauci AJ. Manuale metodologico per la produzione delle linee guida di pratica clinica: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità. 2018 Disponibile al seguente indirizzo: http://snlg.iss.it/wpcontent/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf. Accessed 30.03.2021
9. De Luca L, Cicala SD, D'Errigo P, Cerza F, Mureddu GF, Rosato S, Badoni G, Seccareccia F, Baglio G. Impact of age, gender and heart failure on mortality trends after acute myocardial infarction in Italy. *Int J Cardiol* 2022;348:147-151.
10. Michael Lawless, Yolande Appelman, John F. Beltrame, Eliano P. Navarese, Hanna Ratcovich, Chris Wilkinson, and Vijay Kunadian , Sex differences in treatment and outcomes amongst myocardial infarction patients presenting with and without obstructive coronary arteries: a prospective multicentre study. *European Heart Journal Open* (2023) 3, 1-10.
11. Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1398-1406.
12. Stehli J, Martin C, Brennan A, Dinh DT, Lefkovits J, Zaman S. Sex differences persist in time to presentation, revascularization, and mortality in myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012161.

13. Reynolds HR, Noel Bairey Merz C, Berry C, Samuel R, Saw J, Smilowitz NR, de Souza ACDAH, Sykes R, Taqueti VR, Wei J. Coronary arterial function and disease in women with no obstructive coronary arteries. *Circ Res* 2022;130:529–551.
14. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G, Kalpak O, Ricci B, Milicic D, Manfrini O, et al. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. *JAMA Intern Med* 2018;178:632–639.
15. Eva de Miguel-Balsa, Risk stratification and health inequalities in women with acute coronary syndrome: time to move on *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):710-711.
16. Florian A Wenzl, et al Sex-specific evaluation and redevelopment of the GRACE score in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in populations from the UK and Switzerland: a multinational analysis with external cohort validation *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):744-756.
17. Daponte-Codina A, Knox EC, Mateo-Rodriguez I, Seims A, Regitz-Zagrosek V, Maas AHEM, White A, Barnhoorn F, Rosell-Ortiz F. Gender and social inequalities in awareness of coronary artery disease in European countries. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:1388.
18. Vynckier P, Ferrannini G, Ryde'n L, Jankowski P, De Backer T, Gevaert S, De Bacquer D, De Smedt D, on behalf of the EUROASPIRE V Investigators group. Gender gap in risk factor control of coronary patients far from closing: results from the European society of cardiology EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29:344–351.
19. Piano Nazionale per l'Applicazione e la Diffusione della Medicina di Genere: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2860_allegato.pdf
20. Moscucci F, Lavalle F, Politi C, Campanale A, Baggio G, Sciomer S. Acute coronary syndrome in women: a new and specific approach is needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Aug 22;29(11):e305-e308. doi: 10.1093/eurjpc/zwac143. PMID: 35881512.
21. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, Gale CP, Achenbach S, Weidinger F, Vardas P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Feb;19(2):133-143. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34497402.