
TERAPIA COMBINATA ED ANGIOPLASTICA FACILITATA PER LE STRUTTURE SENZA INTERVENTISTICA IN SEDE

Manari A. – Reggio Emilia

Vi è attualmente accordo generale sulla superiorità del trattamento con angioplastica primaria (P-PTCA), rispetto alla trombolisi, nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). La recente pubblicazione di una metanalisi relativa a 23 lavori di comparazione tra i due trattamenti (1) ha confermato la significativa riduzione di mortalità, stroke, re-IMA e necessità di nuova rivascolarizzazione nei soggetti trattati con P-PTCA rispetto al trattamento trombolitico. Come conseguenza di ciò, le attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia definiscono chiaramente la P-PTCA come trattamento di scelta (2) e non più come possibile alternativa alla trombolisi.

Il limite, non solo Italiano, rimane tuttavia il modesto numero di Ospedali con disponibilità di Laboratorio di Emodinamica attivo 24 ore, con adeguato volume procedurale e clinical competence degli operatori medici e dell'intero staff che ruota attorno ad interventi di questo tipo e complessità (3). Una valida alternativa organizzativa è rappresentata dalla strategia basata sul trasferimento dei pazienti dagli Ospedali non dotati di facilities per angioplastica a Centri terziari con Laboratorio di Emodinamica. In tale ottica, il primo passaggio riguarda la creazione di una rete Ospedaliera sul modello Hub&Spoke, che assicuri il collegamento tra i vari presidi,

come riportato in varie esperienze della letteratura. I risultati di questi studi evidenziano una sostanziale sicurezza del trasporto, con modesta percentuale di complicanze (prevalentemente aritmiche) ed una bassa incidenza di mortalità. Nello studio PRAGUE-1 (4), che prevedeva trasporti anche di 100 Km, la percentuale di complicanze è stata 1% in assenza di decessi. Nel più numeroso PRAGUE-2 (5), si sono osservati due decessi (0.4%) ed un totale di 1,2% di complicanze. Nel DANAMI 2 (6) non si sono registrati decessi durante il trasporto, e solo il 3.9% di complicanze aritmiche, risolte durante il trasferimento stesso. Per quanto riguarda l'efficacia della strategia basata sul trasferimento, una meta-analisi di sei studi randomizzati di confronto tra strategia trombolitica on site o trasferimento al Laboratorio di Emodinamica di pazienti con STEMI (7), ha evidenziato una significativa riduzione a trenta giorni del rischio relativo di eventi combinati (Morte/reinfarto/Stroke) nel gruppo di pazienti trasferiti. Tuttavia, analizzando separatamente i tre end points, si osserva che l'end point mortalità non viene influenzata positivamente dalla strategia della P-PTCA. Ciò può derivare sia dal campione non sufficientemente numeroso per fornire potenza statistica, che dalla significativa differenza tra i tempi door to needle e door to

balloon. Quest'ultimo risulta infatti da 4 ad 8 volte maggiore rispetto all'inizio della terapia farmacologica.

D'altro canto, studi di tipo angiografico e di dose finding, hanno dimostrato che il pre-trattamento farmacologico con trombolitici (8), con inibitori delle glicoproteine GP 2b/3a (9) o con associazione tra inibitori delle glicoproteine GP 2b/3a e bassa dose e trombolitici (10), migliora la pervietà del flusso nell'arteria responsabile di necrosi pre-PTCA. E' su queste osservazioni che poggia il razionale degli studi policentrici e randomizzati CARESS e FINESSE ,attualmente in corso, il cui obiettivo è la verifica dell'efficacia prognostica, di queste strategie di combinazione. Altri studi randomizzati e registri, che si sono posti l'obiettivo di verificare la sicurezza e l'efficacia di strategie basate sull'immediato trattamento farmacologico, con vari schemi, seguito dal trasferimento dei pazienti da Ospedali di comunità a centri terziari per eseguire angioplastica coronarica, hanno riportato risultati promettenti a favore del pre-trattamento. Nell'ADMIRAL (11) la somministrazione di Abciximab in ambulanza, rispetto alla somministrazione in Laboratorio di Emodinamica, si è associata ad una significativa riduzione di eventi combinati (morte, re-IMA o re-PTCA) sia al follow up a 30 giorni che a 6 mesi. Un altro piccolo studio randomizzato (12), su pazienti con STEMI sottoposti a PTCA, ha utilizzato tre strategie: somministrazione di Abciximab in ambulanza, somministrazione di Abciximab

in Laboratorio di Emodinamica e gruppo di controllo con PTCA senza Abciximab. I risultati depongono per una minore incidenza di complicazioni immediate ed una migliore prognosi nei pazienti trattati precocemente con il farmaco.

Infine, due registri hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della "Combo Therapy" in pazienti trasferiti per PTCA (13,14). In entrambi gli studi il protocollo prevedeva, per pazienti ricoverati in Ospedali di comunità, un trattamento farmacologico immediato con 50 mg di Alteplase associato ad Abciximab, seguito da trasferimento al Laboratorio di Emodinamica per angioplastica facilitata. I risultati sono concordi nel dimostrare una bassa percentuale di eventi avversi (morte, re-IMA, stroke) nei pazienti trasferiti, in assenza di significative complicanze durante il trasferimento. In entrambi gli studi si conferma una significativa maggiore percentuale di pervietà dell'arteria responsabile di necrosi, al primo controllo angiografico, nei pazienti pretrattati farmacologicamente (TIMI 2-3 86% nello studio polacco e 77% in quello Italiano), anche se le complicanze emorragiche minori risultano non trascurabili (18.5% e 22.6% rispettivamente).

Conclusioni: la scelta più razionale per garantire anche per pazienti con IMA ricoverati in Ospedali senza Laboratorio di Emodinamica, la possibilità di trattamento con angioplastica, quando indicato, appare la rete interospedaliera. Ciò permette il trasferimento protetto dei pazienti da Ospedali periferici al

Laboratorio di Emodinamica di riferimento, con razionalizzazione delle risorse e rispetto dei parametri di clinical competence e di volumi procedurali dei centri deputati al trattamento meccanico dell'IMA. La facilitazione farmacologica che attualmente ha la maggior numerosità di dati a favore è l'infusione di

Abciximab prima della procedura di angioplastica (15). Vi è tuttavia grande aspettativa per i risultati dei futuri trials disegnati per valutare differenti strategie farmacologiche da somministrare durante il trasferimento al Laboratorio di Emodinamica.

Bibliografia

1. Keely EC, Boura JA, Grines CL. : Comparison of primary angioplasty and intravenous thrombotic therapy for acute myocardial infarction : a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriou A : Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003 ;24 :28
3. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S: Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The Blitz study. *Eur Heart J* 2003; 24:1616
4. Widmisky P, Groch L, Zeliko M: Multi-centre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis combined with strategy for patients with acute myocardial infarction admitted to a hospital without a catheterization laboratory: the PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823
5. Widmisky P, Budesinsky T, Vorac D: Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94
6. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733
7. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P: Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. A meta-analysis *Circulation* 2003;109:1809-1814
8. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS: A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1954
9. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE: Randomized, placebo controlled trial of

- platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Reo Pro and primary PTCA Organization and Randomization Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734
10. Antman EM, Giuliano RP, Gibson CM: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999;99:2720
11. Montalescot G, Barragan P, Wittemberg O : Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895
12. Zorman S, Zorman D, Noc M : Effects of Abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty *The Am J Cardiol* 2002;90: 533
13. Manari A, Guiducci V, Muià N: Angioplasty in acute myocardial infarction after low-dose alteplase and abciximab in transferred patients. A comparison with primary angioplasty on site. *Italian H J* 2003; 4(5): 311
14. Dudek D, Zmudka K, Katusza G: Facilitated percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction transferred from remote hospitals. *The Am J Cardiol* 2003; 91:227
15. Topol JE, Neumann FJ, Montalescot G: A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 11: 1886