

Studi osservazionali L'impatto delle diverse strategie riperfusive sull'esito intraospedaliero dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE (VENeto acute myocardial infarction REgistry)

Francesco Di Pedè¹, Zoran Olivari², Elena Schievano³, Paolo Spolaore³,
Luisa Cacciavillani⁴, Luigi La Vecchia⁵, Andrea Bruni², Guerrino Zuin¹,
Gian Franco Franco⁶, Osvaldo Palatini⁷, Giorgio Morando⁸, Monica Tinto⁹,
Maurizio Rossi¹⁰, Mauro Guarnerio¹¹, per i Ricercatori del Registro VENERE

¹Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Umberto I, Mestre (VE), ²Divisione di Cardiologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso, ³Servizio Epidemiologico Regionale Veneto, Castelfranco Veneto (TV), ⁴Divisione di Cardiologia, Policlinico, Padova, ⁵Divisione di Cardiologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, ⁶Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnago (VR), ⁷Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Belluno, ⁸Divisione di Cardiologia, Ospedale Borgo Trento, Verona, ⁹Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, San Bonifacio (VR), ¹⁰Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cittadella (PD), ¹¹Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Feltre (BL)

Key words:
Angioplasty, primary;
Interhospital network;
Myocardial infarction.

Background. Primary angioplasty (pPCI) is the most effective reperfusion treatment of acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), but logistic- and organization-related problems could affect the outcome. The aim of this study was to investigate the in-hospital outcome according to reperfusion strategy in the Veneto Region cardiology network.

Methods. A treatment protocol, aimed to treat patients with high-risk STEMI by pPCI on-site or after transport, was developed and shared by the majority of cardiology departments in the Veneto Region. Data of all consecutive patients with STEMI were prospectively recorded during a 6-month period.

Results. 999 patients with symptom onset < 12 hours were admitted to the 28 participating hospitals: 860 were treated on-site and 139 were transferred from the admitting hospital to an interventional center for PCI. Overall, 82% of patients were treated with reperfusion therapy. Ten patients died immediately before any treatment could be initiated. In 170 patients who did not receive any reperfusion treatment, in 302 patients who received fibrinolysis (and eventually rescue PCI) and in 517 patients sent to pPCI, the following in-hospital outcome was observed respectively: mortality rate 10, 6.95 and 6.57%; reinfarction rate 0.6, 1 and 0.4%; incidence of stroke 1.7, 1.4 and 0.9%; the need for urgent revascularization procedure 6.5, 10 and 2.3%. After adjustment for confounding variables, the in-hospital occurrence of the combined events was significantly lower in patients treated with pPCI (odds ratio 0.33, confidence interval 0.20-0.53, $p < 0.01$) as well as a trend for a reduced in-hospital mortality was observed (odds ratio 0.51, confidence interval 0.26-1.03, $p = 0.06$).

Conclusions. In the VENERE registry, patients treated with pPCI had a better in-hospital outcome as compared to those treated with fibrinolytic strategy.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (12): 804-811)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 31 agosto
2005; nuova stesura il 27
settembre 2005; accettato
il 28 settembre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Di Pedè

Dipartimento
Cardiovascolare
Ospedale Umberto I
Via Circonvallazione, 50
30170 Mestre (VE)
E-mail:
francesco.dipede@
ulss12.ve.it

Introduzione

Nei pazienti affetti da infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) il trattamento riperfusivo viene consigliato in coloro che si presentano entro 12 ore dall'inizio dei sintomi od oltre in caso di persistenza dei sintomi e segni di ischemia¹. Nell'ambito dei trattamenti riperfusivi, l'angioplastica primaria (pPCI) si accompagna a risultati clinici migliori²⁻⁴

se viene eseguita da personale esperto⁵ ed in tempi rapidi, competitivi con la fibrinolisi. Di fatto tali condizioni rendono la pPCI difficilmente applicabile nei pazienti che non afferiscono direttamente al Centro interventistico. Tuttavia, in un contesto di studi randomizzati, i risultati clinici della pPCI eseguita dopo trasferimento presso un Centro idoneo rimangono superiori alla fibrinolisi eseguita in sede^{6,7}.

Questi dati hanno indirizzato verso mo-

delli organizzativi in grado di soddisfare l'esigenza di trattare con pPCI i pazienti con STEMI anche quando non accolti da ospedali dotati di emodinamica interventistica. Dato il notevole impatto sull'organizzazione sanitaria dell'applicazione pratica di tale principio, nel 2002 la Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) ha pubblicato un Documento di Consenso nazionale⁸ nel quale, pur affermando la superiorità del trattamento con pPCI, veniva suggerito di implementare tale terapia per gradi, privilegiando in una prima fase i pazienti ad alto rischio, i quali beneficerebbero maggiormente di tale trattamento. Successivamente la FIC individuava nella "rete interospedaliera" strutturata secondo lo schema *Hub & Spoke*, il modello organizzativo idoneo ad offrire ai pazienti con STEMI le migliori opzioni terapeutiche⁹.

Il trasferimento di tali concetti generali alla realtà clinica è un processo complesso che deve tenere conto delle realtà locali, della disponibilità di risorse, della struttura organizzativa esistente, della disponibilità alla cooperazione tra ospedali diversi, della geografia del territorio, ecc.

Nella Regione Veneto la comunità cardiologica ha recepito tali principi e la quasi totalità delle Cardiologie Ospedaliere ed Universitarie ha aderito al progetto di rete per assicurare ai pazienti con STEMI ad alto rischio la possibilità di un trattamento riperfusivo meccanico, condividendo un unico protocollo diagnostico-terapeutico.

È noto che i risultati ottenuti nell'ambito di studi clinici ben organizzati non sempre possono essere replicati nella realtà clinica e per tale motivo abbiamo ritenuto opportuno dotarci di uno strumento che ci consentisse di monitorare i percorsi terapeutici e di verificarne l'efficacia.

È stato quindi istituito un registro prospettico denominato VENERE (VENeto acute myocardial infarction REGistry) con l'obiettivo di indagare l'epidemiologia ospedaliera dello STEMI, l'applicabilità del protocollo al contesto veneto e di verificare gli esiti clinici in funzione dei percorsi terapeutici seguiti. In questa sede riferiamo i dati relativi ai risultati clinici in funzione delle strategie terapeutiche.

Materiali e metodi

Al progetto di rete per il trattamento dello STEMI, ideato nell'estate del 2002, hanno aderito 28 ospedali che rappresentano l'87.5% degli ospedali con strutture cardiologiche del Veneto: 8 ospedali con Laboratorio di Emodinamica Interventistica attivo 24/24 ore e 7/7 giorni (la totalità degli ospedali con Emodinamica Interventistica attiva 24/24 ore presenti nel Veneto); 3 ospedali con Laboratorio di Emodinamica Interventistica attivo 8/24 ore, solo nei giorni feriali (il 75% degli ospedali con Emodinamica Interventistica attiva 8/24 ore presenti nel Veneto); 11 ospedali con Unità di

Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) ma senza possibilità di Emodinamica Interventistica in emergenza (91.7% degli ospedali con UTIC senza Emodinamica Interventistica presenti nel Veneto); 6 ospedali senza UTIC (75% degli ospedali con struttura cardiologica senza UTIC presenti nel Veneto). Nell'ottobre 2002, i Responsabili di queste strutture hanno concordato un protocollo terapeutico con l'obiettivo di trattare con pPCI in sede o dopo trasferimento i pazienti con STEMI ad alto rischio ammessi entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi. Sono stati considerati ad alto rischio tutti i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: a) sopraslivellamento del tratto ST in almeno 5 derivazioni, b) reinfarto eterosede, c) blocco di branca sinistro di nuova insorgenza, d) classe Killip > 1, e) frequenza cardiaca > 100 b/min e pressione arteriosa < 100 mmHg, f) pregresso intervento di bypass aortocoronarico, g) frazione di eiezione all'ecocardiogramma < 40%, i) TIMI risk score di almeno 5. Le indicazioni contenute nel protocollo avevano carattere di suggerimento ed ogni singolo centro le seguiva compatibilmente con la situazione logistica locale.

Il protocollo è diventato operativo il 1° dicembre 2002 e contemporaneamente è stata iniziata la raccolta dati relativa a tutti i pazienti con STEMI ricoverati nelle 28 Cardiologie partecipanti al progetto. L'arruolamento dei pazienti nel registro VENERE è proseguito fino al 31 maggio 2003.

Nella gestione dei dati gli ospedali che per primi venivano in contatto con il paziente sono stati considerati "ospedali di primo accoglimento", mentre gli ospedali che ricevevano il paziente trasferito da un altro degli ospedali partecipanti sono stati considerati "ospedali di secondo accoglimento".

Sulla base del trattamento eseguito sono stati classificati nel gruppo "strategia fibrinolitica" tutti i pazienti in cui la terapia fibrinolitica veniva considerata come la terapia di prima scelta; i pazienti che venivano trattati con PCI di salvataggio, in caso di fibrinolisi fallita per mancata riperfusione miocardica, sono stati considerati anch'essi nel gruppo "strategia fibrinolitica". Sono stati classificati nel gruppo "strategia pPCI" tutti i pazienti in cui la pPCI veniva considerata come terapia di prima scelta e quindi inviati alla coronarografia in urgenza; i pazienti in cui veniva somministrata la terapia fibrinolitica a scopo di facilitazione sono stati considerati anch'essi nel gruppo "strategia pPCI".

Definizioni e controllo di qualità. La morte per qualsiasi causa, il reinfarto, l'ictus, la rivascolarizzazione miocardica urgente o programmata (mediante PCI o bypass aortocoronarico) e lo scompenso cardiaco sono stati attribuiti alla fase ospedaliera anche quando accaduti dopo il trasferimento del paziente presso un altro ospedale prima della dimissione definitiva.

Per la diagnosi di reinfarto o di ictus non sono stati forniti criteri diagnostici; ogni Centro aveva facoltà di usare i criteri abitualmente in uso presso i loro ospedali.

Per “rivascolarizzazione intraospedaliera” è stato considerato ogni tipo di rivascolarizzazione coronarica mediante PCI o bypass aortocoronarico avvenuta nel corso del primo ricovero per l’episodio infartuale esclusa la rivascolarizzazione effettuata durante la fase acuta; la classificazione in “rivascolarizzazione urgente” o “programmata” è stata scelta dai singoli Centri.

Per la diagnosi di “scompenso cardiaco” sono stati richiesti i criteri clinici dei sintomi e segni di scompenso e la necessità di usare i diuretici.

Controllo di qualità: in caso di difficoltà interpretative delle schede di raccolta dati, ogni singolo caso è stato valutato da uno degli autori (FDP, ZO) ed eventualmente rinviato e discusso con i Centri interessati.

I dati sulla mortalità sono stati controllati e confermati con l’analisi delle schede di dimissione ospedaliera effettuata dal Servizio Epidemiologico Regionale.

Analisi statistica. Abbiamo eseguito un confronto tra i sottogruppi con il test t di Student in caso di variabili continue e con il test χ^2 in caso di variabili categoriche. Inoltre abbiamo eseguito un’analisi univariata per identificare le variabili significative rispetto all’esito di mortalità intraospedaliera e di endpoint combinato (morte, reinfarto, ictus, rivascolarizzazioni urgenti), che sono poi state inserite in un modello multivariato di regressione logistica. L’analisi è stata condotta con il software SAS System® V8, con la procedura Proc Logistic. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

Sono stati registrati 1160 pazienti consecutivi con la diagnosi iniziale di STEMI e in 999 di questi l’intervallo tra l’esordio dei sintomi e la diagnosi elettrocardiografica è stato < 12 ore. Questi ultimi costituiscono la popolazione di questo studio e fra di loro 582 presentavano almeno una caratteristica predefinita di alto rischio. Dieci pazienti (tutti con almeno una caratteristica di alto rischio) sono deceduti subito dopo la diagnosi e prima di poter ricevere alcun trattamento ripervasivo; questi pazienti sono stati esclusi e tutte le analisi successive sono state eseguite su 989 pazienti. In questi la mortalità intraospedaliera è stata del 7.3% (72/989); 11.9% (68/572) nei pazienti ad alto rischio e 0.9% (4/417) nei pazienti a basso rischio.

Trattamenti effettuati. Centosettanta pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento ripervasivo. In 302 pazienti è stata scelta la strategia fibrinolitica: 258 hanno ricevuto solo la fibrinolisi mentre 44 sono stati sottoposti anche alla PCI di salvataggio (in sede o dopo trasferimento). Nel 94% dei casi come farmaco fibrinolitico è stato usato l’attivatore tissutale del plasminogeno. In 517 pazienti è stata scelta la strategia pPCI: 40 sono stati sottoposti solo a coronarografia urgente, 439

sono stati sottoposti a pPCI; in 38 la PCI è stata eseguita dopo la terapia di facilitazione con fibrinolisi. Nell’82% dei pazienti trattati con PCI è stato impiantato almeno uno stent coronarico, così pure nel 59% dei casi sono stati usati farmaci inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

Complessivamente 139 pazienti sono stati trasferiti per essere sottoposti a PCI (primaria, facilitata o di salvataggio). Tra questi, 127 pazienti sono stati trattati con aspirina, 124 con eparina, 37 con fibrinolitici, 32 con abciximab, 10 con tirofiban, 1 con eptifibatide.

Nei pazienti trattati con strategia pPCI, il tempo (mediana) tra la diagnosi elettrocardiografica di STEMI e la ricanalizzazione del vaso è stato di 81 min in coloro che sono stati trattati in sede e 129 min in coloro che sono stati trasferiti.

Caratteristiche cliniche. Le caratteristiche cliniche dei pazienti divisi per i tre gruppi di strategie terapeutiche sono riportate nella tabella I. Nel gruppo 1, i pazienti erano più anziani, più spesso di sesso femminile, più spesso in classe Killip > 1 e più spesso con TIMI risk score > 4 . Nel gruppo 3 i pazienti presentavano più spesso infarti in sede anteriore, più spesso infarti con sopraslivellamento del tratto ST in > 4 derivazioni e più spesso frazione di eiezione $< 40\%$ all’ecocardiogramma eseguito all’ingresso. Nel gruppo 2 i pazienti avevano caratteristiche intermedie.

Esito ospedaliero. I dati riguardanti la mortalità, l’ictus, il reinfarto, la rivascolarizzazione e lo scompenso cardiaco in relazione alla strategia terapeutica sono riportati nella tabella II. I dati riguardanti la mortalità intraospedaliera e l’incidenza degli eventi combinati nei pazienti ad alto e basso rischio in relazione alla strategia terapeutica sono riportati nella figura 1. Nel gruppo 3 la mortalità dei pazienti sottoposti a strategia pPCI nell’ospedale di primo accoglimento è stata del 6.3% (26/415), mentre nei pazienti trasferiti è stata del 7.9% (8/102) ($p = \text{NS}$). Nella tabella III vengono riportati i risultati dell’analisi multivariata sulla mortalità intraospedaliera. Le variabili correlate indipendentemente con la mortalità sono state: età, diabete mellito, pressione arteriosa all’ingresso < 100 mmHg, frequenza cardiaca all’ingresso > 100 b/min, presenza di > 4 derivazioni con sopraslivellamento del tratto ST, frazione di eiezione $< 40\%$. La strategia pPCI confrontata con la strategia fibrinolitica si associa ad un trend favorevole sulla riduzione della mortalità ai limiti della significatività ($p = 0.06$). Nella tabella IV vengono riportati i risultati della regressione logistica sull’endpoint combinato (morte, reinfarto, ictus e rivascolarizzazione urgente). Le variabili correlate indipendentemente all’endpoint combinato sono state: età, pressione arteriosa all’ingresso < 100 mmHg, frequenza cardiaca all’ingresso > 100 b/min, numero di derivazioni con sopraslivellamento del tratto ST > 4 , frazione di eiezione $< 40\%$, strategia pPCI vs strategia fibrinolitica.

Tabella I. Caratteristiche basali dei 989 pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) di durata < 12 ore in relazione alla strategia terapeutica seguita.

	No ri-perfusione (n=170)	Strategia fibrinolitica (n=302)	Strategia pPCI (n=517)	p
Età (anni)	71.4	64.2	63.6	< 0.001
Maschi	106/170 (62.3%)	223/300 (73.3%)	384/516 (74.4%)	< 0.001
Diabete mellito	24 (14.1%)	39 (12.9%)	61 (11.8%)	0.7
Ipertensione arteriosa	74 (43.5%)	128 (42.4%)	203 (39.3%)	0.5
Pregresso STEMI eterosede	7 (4.1%)	13 (4.3%)	39 (7.5%)	0.09
Pregresso CABG	2 (1.1%)	4 (1.3%)	17 (3.2%)	0.1
STEMI anteriore	65 (38.2%)	110 (36.4%)	257 (49.7%)	< 0.001
Blocco di branca sinistro	6 (3.5%)	2 (0.6%)	6 (1.2%)	0.2
Classe Killip				
1	114 (67.6%)	250 (82.8%)	388 (75%)	< 0.001
2	33 (19.4%)	40 (13.2%)	77 (14.9%)	0.19
3	11 (6.5%)	4 (1.3%)	26 (5%)	< 0.01
4	12 (7%)	8 (2.6%)	22 (4.2%)	0.07
ST↑ in > 4 derivazioni	37 (21.7%)	89 (29.5%)	177 (34.2%)	< 0.01
FC > 100 b/min + PA < 100 mmHg	3 (1.8)	5 (1.6%)	9 (1.7%)	0.99
FE < 40%* (ecocardiogramma)	17/86 (19.8%)	22/145 (15.2%)	68/295 (23%)	0.03
TIMI risk score > 4	86 (50.5%)	78 (25.8%)	168 (32.5%)	< 0.001

CABG = bypass aortocoronarico; FC = frequenza cardiaca; FE = frazione di eiezione; PA = pressione arteriosa; pPCI = angioplastica primaria; ST↑ = sopraslivellamento del tratto ST. * non tutti pazienti sono stati sottoposti all'ecocardiogramma al momento dell'arruolamento.

Tabella II. Risultati intraospedalieri in relazione alla strategia terapeutica seguita.

	No ri-perfusione (n=170)	Strategia fibrinolitica (n=302)	Strategia pPCI (n=517)	p
Mortalità	17 (10%)	21 (6.9%)	34 (6.6%)	0.3
Reinfarto	1 (0.6%)	3 (1%)	2 (0.4%)	0.5
Ictus	3 (1.7%)	4 (1.4%)	5 (0.9%)	0.6
Rivascolarizzazioni	27 (15.9%)	80 (26.5%)	33 (6.4%)	< 0.01
Rivascolarizzazioni urgenti	11 (6.5%)	30 (10%)	12 (2.3%)	< 0.01
Scompenso cardiaco	28 (16.5%)	17 (5.6%)	29 (5.6%)	< 0.01
Endpoint combinato*	28 (16.5%)	52 (17.2%)	49 (9.5%)	< 0.01

pPCI = angioplastica primaria. * morte, reinfarto, ictus, rivascolarizzazione urgente.

Discussione

La verifica della qualità delle cure prestate è un obiettivo prioritario dei sistemi sanitari ed i registri prospettici, se adeguatamente strutturati, sono uno strumento valido nel monitorare una serie di indicatori di processo e di qualità delle cure. L'importanza di tali valutazioni è ancora maggiore nel caso di implementazione di nuove terapie o di nuovi modelli organizzativi. Con il registro VENERE ci siamo posti l'obiettivo di analizzare vari aspetti inerenti alla gestione dell'infarto miocardico acuto e di monitorare i risultati clinici ottenuti nei pazienti con STEMI in relazione alla strategia terapeutica seguita. In questa sede abbiamo riportato i dati riguardanti gli esiti clinici ospedalieri dei 999 pazienti con STEMI ed esordio dei sintomi entro 12 ore.

Per quanto riguarda il trattamento dello STEMI, nell'esperienza del registro VENERE il tasso di pazienti sottoposti a terapia riperfusiva (82%) è stato superiore a quanto pubblicato in letteratura¹⁰⁻¹³. Fra i re-

gistri più recenti, come il GRACE¹⁰, la percentuale di pazienti con esordio dei sintomi < 12 ore senza controindicazioni alla terapia riperfusiva trattata con fibrinolisi e/o pPCI è stata del 67-72% a seconda dell'area geografica esaminata. Nello studio BLITZ¹¹ la proporzione di pazienti con STEMI trattata con terapia riperfusiva è stata del 78% nei pazienti con esordio entro 2 ore, 68% nei pazienti con esordio tra 2 e 6 ore e 49% nei pazienti con esordio tra 6 e 12 ore.

Oltre il 50% dei pazienti del registro VENERE è stato trattato con strategia pPCI con un incremento considerevole rispetto al recente passato quando la percentuale di pazienti trattati con pPCI era intorno al 15% (dati di una indagine ANMCO regionale eseguita nel 2001). L'elevato numero di pazienti con STEMI reclutati nel registro VENERE trattati con terapia riperfusiva, assieme all'elevato numero di pazienti trattati con pPCI suggeriscono che l'adozione di un protocollo comune può avere un impatto rilevante sulla qualità delle cure.

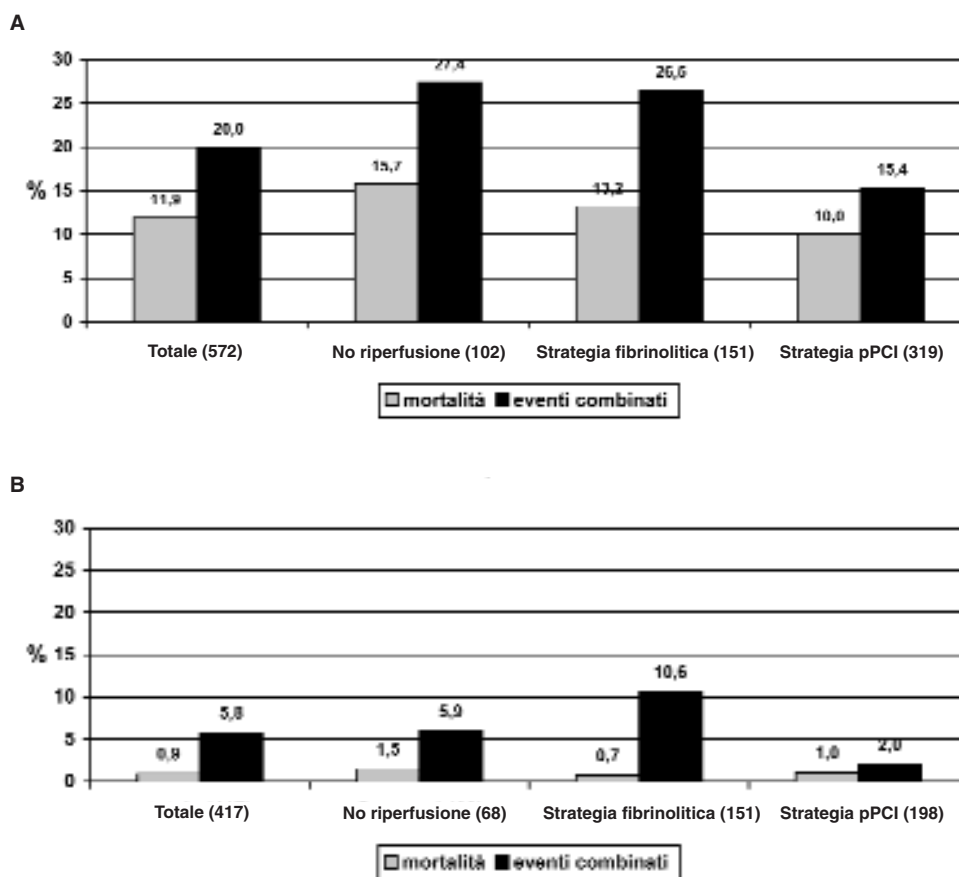


Figura 1. A: mortalità ed eventi combinati in relazione alla strategia ri-perfusiva in pazienti con almeno una caratteristica di alto rischio ($p = 0.001$ per eventi combinati strategia fibrinolitica vs strategia pPCI; $p < 0.01$ per eventi combinati no ri-perfusione vs strategia pPCI; $p = NS$ per mortalità fra i tre gruppi e per eventi combinati fra no ri-perfusione e strategia fibrinolitica). B: mortalità ed eventi combinati in relazione alla strategia ri-perfusiva in pazienti senza alcuna caratteristica di alto rischio ($p < 0.001$ per eventi combinati fra strategia fibrinolitica e strategia pPCI; $p = NS$ per mortalità fra i tre gruppi e per eventi combinati fra no ri-perfusione vs strategia fibrinolitica e strategia pPCI). pPCI = angioplastica primaria.

Tabella III. Analisi multivariata: mortalità intraospedaliera (989 pazienti).

	OR	Limiti di confidenza	p
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	10.2	4.6-22.5	< 0.001
Frequenza cardiaca > 100 b/min	3.68	1.76-7.65	< 0.001
Età (> 65 vs ≤ 65 anni)	4.11	1.86-9.08	< 0.01
Frazione di eiezione < 40%	3.98	1.55-10.2	< 0.01
Diabete mellito	2.74	1.16-6.43	< 0.02
ST↑ in > 4 derivazioni	2.29	1.11-4.71	< 0.02
pPCI vs fibrinolisi	0.51	0.26-1.03	0.06
Classe Killip > 1	1.59	0.78-3.23	0.20
Sesso femminile	1.44	0.71-2.91	0.3
Pregresso infarto	1.41	0.57-3.48	0.4
Sede anteriore	0.83	0.39-1.74	0.6

OR = odds ratio; pPCI = angioplastica primaria; ST↑ = sopraslivellamento del tratto ST.

Mortalità. La mortalità globale nei 999 pazienti è stata dell'8.2%, mentre nei pazienti eleggibili al trattamento ri-perfusivo è stata del 7.2% e quindi non molto diversa da quella riportata nella metanalisi degli studi randomizzati (8.1% nei 7739 pazienti trattati con fibrinolisi o pPCI includendo i pazienti dello SHOCK trial, 6% escludendo lo

SHOCK trial)⁴, nel registro GRACE (8%)¹⁰ e nel registro BLITZ (7.5%) esclusi i pazienti con blocco di branca sinistro¹¹. Una marcata differenza di mortalità globale è stata osservata fra i pazienti ad alto e basso rischio (11.9 e 0.9%) a conferma che i criteri adottati hanno consentito una stratificazione accurata dei pazienti con STEMI.

Tabella IV. Analisi multivariata: endpoint combinato (morte, reinfarto, ictus, rivascolarizzazione urgente) in 989 pazienti.

	OR	Limiti di confidenza	p
Pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg	4.55	2.41-8.58	< 0.001
Frequenza cardiaca < 100 b/min	2.89	1.61-5.15	< 0.001
Età (> 65 vs ≤ 65 anni)	2.03	1.22-3.38	< 0.01
Frazione di eiezione < 40%	2.19	1.26-3.80	< 0.01
Diabete mellito	1.70	0.89-3.26	0.1
ST↑ in > 4 derivazioni	1.96	1.17-3.26	< 0.01
pPCI vs fibrinolisi	0.33	0.20-0.53	< 0.01
Classe Killip > 1	1.36	0.78-2.37	0.26
Sesso	1.18	0.70-2.00	0.5
Pregresso infarto	1.53	0.79-2.96	0.2
Sede anteriore	0.66	0.39-1.12	0.1

OR = odds ratio; pPCI = angioplastica primaria; ST↑ = sopraslivellamento del tratto ST.

In accordo con quanto previsto, i pazienti non trattati hanno avuto una mortalità più elevata rispetto ai pazienti trattati. Tale riscontro, comunque, non va attribuito soltanto all'assenza di trattamento in quanto il profilo di rischio di questa popolazione era più elevato rispetto ai pazienti trattati.

I dati grezzi di mortalità evidenziano che i pazienti trattati con strategia pPCI hanno presentato una mortalità sostanzialmente simile ai pazienti trattati con strategia fibrinolitica. Tuttavia, se prendiamo in considerazione solo i pazienti ad alto rischio, la strategia pPCI ha avuto un effetto favorevole sulla mortalità (Fig. 1A), confermato anche dall'analisi multivariata in cui l'odds ratio dei pazienti trattati con strategia pPCI è risultato di 0.51 (limiti di confidenza 0.26-1.03, $p = 0.06$). Questo dato, oltre ad essere in linea con quanto pubblicato negli studi randomizzati ed in alcuni registri¹⁴, suggerisce, per la prima volta, che anche nell'ambito di una rete ospedaliera è possibile replicare i risultati dei trial. Comunque, è verosimile che i risultati ottenuti con la strategia pPCI potranno essere ulteriormente migliorati ottimizzando il trattamento dei pazienti trasferiti, considerando che solo nel 32% di questi la ricanalizzazione del vaso è stata ottenuta entro 90 min dall'elettrocardiogramma diagnostico di STEMI¹⁵. Questo può giustificare, almeno in parte, il trend verso una mortalità maggiore (7.8 vs 6.3%, $p = 0.54$) osservata nei pazienti trattati con strategia pPCI dopo trasferimento rispetto a quelli trattati con strategia pPCI in sede.

Reinfarto. L'incidenza di reinfarto non fatale è stata più bassa del previsto (0.4% nei pazienti trattati con strategia pPCI e 1% nei pazienti trattati con strategia fibrinolitica). Nella metanalisi dei 23 studi randomizzati l'incidenza di reinfarto non fatale è stata del 3 e 6% rispettivamente nel gruppo trattato con pPCI e nel gruppo trattato con fibrinolisi⁴. Nei registri l'incidenza di reinfarto va dall'1% dei pazienti trattati con pPCI a circa il 5% dei pazienti trattati con fibrinolisi^{10,13,16}. La bassa incidenza di reinfarto rilevata nel registro VENE-

RE è verosimilmente da attribuire alla mancanza di criteri predefiniti relativi alla diagnosi di reinfarto.

Ictus. L'incidenza di ictus ischemici ed emorragici è stata 1.7, 1.4 e 0.9% in relazione alla strategia terapeutica seguita (nessun trattamento, fibrinolisi, pPCI). Essi sono sostanzialmente in linea con quanto pubblicato e si conferma una tendenza a favore della strategia con pPCI. Nella metanalisi degli studi randomizzati l'incidenza di ictus è stata 1% nei pazienti trattati con pPCI e 2% nei pazienti trattati con fibrinolisi⁴. Anche nei registri i dati sono sostanzialmente simili^{10,13}.

Rivascolarizzazione miocardica. La strategia della pPCI ha comportato un minor numero di nuove rivascolarizzazioni (6.4%) nei confronti dei pazienti che non sono stati trattati con la terapia ripercussiva (15.9%) e di coloro che sono stati trattati con la strategia fibrinolitica (26.5%). In particolare, la necessità delle rivascolarizzazioni urgenti è risultata significativamente minore sia nei pazienti ad alto rischio sia nei pazienti a basso rischio, confermando che la strategia della pPCI ha un effetto protettivo nei confronti delle recidive ischemiche. Nello studio BLITZ¹¹ la percentuale di rivascolarizzazione miocardica nella totalità dei pazienti con STEMI è stata decisamente inferiore (12%).

L'aumento nell'uso della rivascolarizzazione miocardica durante la degenza ospedaliera, osservato nel registro VENERE, riflette una tendenza generale e suggerisce che l'adozione di protocolli terapeutici comporta non solo un aumento dell'impiego della terapia ripercussiva, e della pPCI, ma anche una maggior attenzione verso la rivascolarizzazione miocardica in genere.

Di particolare interesse è il dato che il 15.9% dei pazienti che non sono stati sottoposti a terapia ripercussiva durante la fase acuta è stato trattato con rivascolarizzazione miocardica nel corso del medesimo episodio infartuale. Si potrebbe ipotizzare che tali pazienti fossero candidati alla rivascolarizzazione miocardica fin dalla fase acuta e che forse avrebbero beneficiato di una rivascolarizzazione più precoce.

Scompenso cardiaco. L'incidenza di scompenso cardiaco è stata simile nei pazienti trattati con la strategia fibrinolitica ed in coloro che sono stati trattati con la strategia pPCI (5.6%), mentre è stata significativamente superiore nei pazienti non sottoposti a terapia riperfusiva (16.5%). Tali differenze, come per la mortalità, non possono essere attribuite soltanto ai trattamenti effettuati, in quanto queste popolazioni hanno profili di rischio differenti che possono contribuire a spiegare la diversa incidenza di eventi avversi.

Eventi combinati. Dopo aggiustamento per le variabili confondenti la strategia della pPCI si è associata ad un effetto favorevole sugli eventi clinici compresi nell'endpoint combinato (Tab. IV), soprattutto a causa di una significativa riduzione del ricorso alle rivascolarizzazioni urgenti, ma anche con un trend alla riduzione della mortalità intraospedaliera, più evidente nei pazienti ad alto rischio. Questi dati hanno un valore aggiuntivo rispetto ai trial randomizzati in quanto si dimostra che anche nel mondo reale, nel contesto di una rete ospedaliera e con l'adozione di un protocollo terapeutico comune, nonostante le problematiche di tipo organizzativo, la strategia con pPCI consente di ottenere risultati clinici migliori rispetto alla strategia fibrinolitica.

Limiti dello studio. Come in tutti gli studi osservazionali non vi è la certezza sulla consecutività degli arruolamenti e sull'affidabilità dei dati inseriti. Tuttavia il controllo di qualità effettuato da due degli autori e la successiva e indipendente verifica basata sui dati amministrativi relativamente alla mortalità intraospedaliera (analisi delle schede di dimissione ospedaliera eseguita dal Servizio Epidemiologico Regionale), offrono garanzie sull'affidabilità dei dati e sulla rappresentatività della popolazione oggetto del presente studio.

In conclusione, i dati del registro VENERE indicano che: 1) nel Veneto la percentuale di pazienti con STEMI trattati con le terapie riperfusiva è più elevata di quanto riportato in letteratura; 2) la strategia della pPCI si associa a risultati clinici migliori rispetto alla strategia fibrinolitica anche in un contesto di rete interospedaliera; 3) nei pazienti trasferiti i risultati clinici potranno essere migliorati ottimizzando i percorsi diagnostico-terapeutici e la relativa logistica; 4) l'adozione di protocolli terapeutici condivisi genera un miglioramento della qualità delle cure.

Riassunto

Razionale. L'angioplastica primaria (pPCI) è il trattamento riperfusivo più efficace nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), ma problemi logistici ed organizzativi potrebbero influenzarne i risultati clinici. Scopo dello

studio è stato valutare l'impatto delle diverse strategie riperfusiva nei pazienti con STEMI sui risultati clinici intraospedalieri nel contesto della rete interospedaliera veneta.

Materiali e metodi. Con l'intento di indirizzare i pazienti con STEMI ad alto rischio alla pPCI, indipendentemente dalla tipologia dell'ospedale di primo accoglimento, un singolo protocollo diagnostico-terapeutico è stato condiviso fra i responsabili delle strutture cardiologiche venete. I dati di tutti i pazienti con STEMI ammessi negli ospedali partecipanti sono stati prospetticamente raccolti per un periodo di 6 mesi.

Risultati. 999 pazienti con STEMI esordito da meno di 12 ore sono stati arruolati nei 28 ospedali partecipanti. Complessivamente 819 (82%) sono stati trattati con una strategia riperfusiva (farmacologica o meccanica); 139 (17%) sono stati trasferiti dall'ospedale di primo accoglimento ad un centro interventistico attivo 24/24 ore per essere sottoposti a coronarografia in emergenza ed eventuale angioplastica (primaria, facilitata o di salvataggio). Nei 170 pazienti non trattati con terapia riperfusiva, nei 302 pazienti sottoposti alla strategia fibrinolitica e nei 517 pazienti sottoposti alla strategia di pPCI sono stati osservati rispettivamente i seguenti tassi di eventi intraospedalieri: mortalità 10, 6.95 e 6.57%; reinfarto 0.6, 1 e 0.4%; ictus 1.7, 1.4 e 0.9%; necessità di rivascolarizzazioni urgenti 6.5, 10 e 2.3%. Dopo aggiustamento per le principali variabili confondenti, l'incidenza combinata di morte, reinfarto, ictus e rivascolarizzazione urgente è stata significativamente minore nei pazienti trattati con strategia pPCI se confrontati con quelli trattati con strategia fibrinolitica (odds ratio 0.33, intervallo di confidenza 0.20-0.53, $p < 0.01$) e con un trend alla riduzione della mortalità (odds ratio 0.51, intervallo di confidenza 0.26-1.03, $p = 0.06$).

Conclusioni. Nel registro VENERE i pazienti trattati con strategia riperfusiva mirata alla pPCI hanno avuto un esito clinico intraospedaliero migliore.

Parole chiave: Angioplastica primaria; Infarto miocardico; Rete interospedaliera.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i partecipanti allo studio per il loro disinteressato impegno ed in particolare il Dr. Stefano Brocco per l'assistenza nella verifica e analisi dei dati tramite il Servizio Epidemiologico Regionale e la Dr.ssa Lucia Roncelli per l'importante contributo organizzativo.

Appendice

Centri partecipanti e numero di pazienti arruolati

Dr. A. Ramondo, Prof. S. Iliceto, Padova (104); Dr. L. La Vecchia, Dr. A. Fontanelli, Vicenza (103); Dr. T. Giujusa, Dr. A. De Leo, Treviso (93); Dr. A. Celestre, Dr. A. Raviele, Mestre (90);

Dr. R. Neri, Dr. P. Delise, Conegliano (68); Dr. G. Paschetto, Dr. P. Pascotto, Mirano (65); Dr. A. Iavernaro, Prof. F. Cucchini, Bassano del Grappa (57); Dr. L. Rossi, Dr. B. Martini, Thiene (55); Dr. L. Targa, Dr. F. Corbara, Este (54); Dr. G. Franco, Dr. G. Rigatelli, Legnago (49), Dr. O. Palatini, Dr. G. Catania, Belluno (46); Dr. G. Morando, Prof. P. Zardini, Verona-Borgo Trento (42); Dr.ssa M. Tinto, Dr. R. Rossi, San Bonifacio (36); Dr. M. Rossi, Dr. M. Zanchetta, Cittadella (33); Dr. L. Matteucci, Dr. M. Guarnerio, Feltre (28); Dr. G. Gualandi, Dr. G. Risica, Venezia (28); Dr. A. Daniotti, Dr. G. Neri, Montebelluna (27); Dr. P. Giovinazzo, Dr. L. Milani, San Donà di Piave (25); Dr. A. Zampiero, Camposampiero (22); Dr. L. Artusi, Dolo (21); Dr. D. Milan, Dr. R. Cazzin, Portogruaro (21); Dr. G. Canali, Prof. E. Barbieri, Negrar (19); Dr. L. Celegon, Castelfranco Veneto (18); Dr. F. Licitra, Adria (15); Dr.ssa A. Pasini, Bovolone (14); Dr. M. Cibir, Dr. P. Legovini, Oderzo (14); Dr. J. Dalle Mule, Pieve di Cadore (11); Dr. G. Ramuscello, Abano Terme (3)

Bibliografia

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1-E211.
2. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
3. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoortnje JC, Reijfers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
5. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York State. *Circulation* 2001; 104: 2171-6.
6. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al, for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
7. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al, for the PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: final results of the randomized national multicenter trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
8. Tavazzi L, Chiariello M, Scherillo M, et al. Federazione Italiana di Cardiologia (ANMCO/SIC): Documento di Consenso. Infarto miocardico acuto con ST elevato persistente: verso un appropriato percorso diagnostico-terapeutico nella comunità. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 1127-64.
9. Federazione Italiana di Cardiologia. Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 881-91.
10. Fox KA. An international perspective on acute coronary syndrome care: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J* 2004; 148 (Suppl): S40-S45.
11. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1616-29.
12. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 783-9.
13. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al, for the USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909-15.
14. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1827-35.
15. Olivari Z, Di Pede F, Schievano E, et al, per i Ricercatori del Registro VENERE. Epidemiologia ospedaliera dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST ed applicabilità dell'angioplastica primaria nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE (VENeto acute myocardial infarction REgistry). *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 6): 57S-64S.
16. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064-71.