- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA
SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA INVASIVA

Documento di Consenso
La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 6): 5S-26S)

© 2005 CEPI Srl

WORKSHOP I
IL MODELLO DELLA RETE INTEROSPEDALIERA

Premessa

Il rapido evolvere delle conoscenze nell'ambito del trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) e delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST con la conseguente necessità di ottimizzare sia le strategie terapeutiche che i presupposti logistico-organizzativi, impone un aggiornamento relativamente frequente delle linee guida o Documenti di Consenso degli esperti su questi temi.

In generale, l'obiettivo del Documento di Consenso è quello di integrarsi con le specifiche linee guida cliniche, per assistere nelle varie realtà assistenziali gli Operatori Tecnici ed i Decisori Pubblici nell'elaborazione di appropriati percorsi diagnostico-terapeutici da inserire tra i livelli essenziali di assistenza.

Questo Documento di Consenso, promosso dalla Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) e dalla Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE), condiviso con la Società Italiana Sistema 118 (SIS 118), la Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza (SIMEU) e rappresentanti istituzionali delle Regioni italiane, si propone di *aggiornare e completare* il precedente Documento di Consenso sulla gestione dello STEMI[1] e quello sulla "Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia"[2].

Le linee guida più recenti sullo STEMI sottolineano fortemente l'aspetto organizzativo dell'assistenza al paziente con sindrome coronarica acuta, secondo il modello di rete integrata tra ospedali di complessità diversa. L'obiettivo della rete integrata è quello di rendere disponibile la più rapida e la più efficace terapia riperfusiva per il maggior numero di pazienti tenendo conto in modo "intelligente" del contesto temporale, geografico ed organizzativo. Il raggiungimento di questo scopo è possibile soltanto tramite la condivisione di protocolli comuni fra tutti gli attori del processo diagnostico-terapeutico.

Il contenuto dell'attuale Consensus è stato discusso e condiviso in una riunione tenutasi a Napoli il 5 ottobre 2004, fra i cardiologi (indicati dall'ANMCO, dalla SIC e dal GISE), i medici dell'Urgenza-Emergenza (118 e Pronto Soccorso) e rappresentanti istituzionali, di tutte le Regioni italiane.

Una parte di questo Documento aggiorna i suggerimenti per le strategie diagnostico-terapeutiche mentre l'altra affronta alcune criticità relative allo sviluppo delle reti interospedaliere.

Il modello della rete interospedaliera

Obiettivi della rete

Gli obiettivi prioritari nella gestione dello STEMI sono:
- aumentare il numero dei pazienti che giungono vivi in ospedale,
- aumentare la percentuale di trattati con terapie di riperfusione,
- accogliere in modo appropriato i pazienti con infarto miocardico acuto nelle strutture di Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC),

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

- iniziare il più rapidamente possibile il trattamento riperfusivo,
- rendere disponibili trattamenti adeguati per tutti i pazienti, indipendentemente dal luogo dove viene formulata la diagnosi,
- assicurare il trattamento interventistico ai pazienti a più alto rischio.

Questi obiettivi sono perseguibili attraverso la realizzazione delle reti di intervento che partono dal territorio e si coniugano efficacemente con un'organizzazione interospedaliera di tipo *Hub & Spoke*, applicando protocolli diagnostico-terapeutici e percorsi intra- e interospedalieri concordati.

Questo modello organizzativo è stato dettagliatamente descritto nel documento della FIC sulla "Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia"[2], mentre l'obiettivo di questo Consensus è quello di approfondire alcune questioni fondamentali che ne condizionano la reale applicabilità.

Gli attori della rete

La gestione ottimale dei pazienti con STEMI prevede una trasformazione dal sistema tradizionale di diagnosi e cura, che si basa sulla concentrazione di tutti gli atti medici in un unico luogo (UTIC dell'ospedale più vicino alla sede dove sono insorti i sintomi) ed effettuati soltanto da specialisti cardiologi, verso un sistema più complesso dove talvolta la diagnosi e la terapia delle primissime fasi potranno essere eseguite in sedi diverse dall'UTIC (ad esempio sul territorio, in Pronto Soccorso o nel Laboratorio di Emodinamica) anche da altre figure professionali (ad esempio i medici ed il personale dell'Area Emergenza-Urgenza) in stretto contatto operativo con il cardiologo dell'UTIC di riferimento, mentre le fasi successive del trattamento e completamento della degenza dovranno avvenire nell'UTIC territorialmente più vicina alla residenza del paziente.

Per i pazienti che si rivolgono al 118, la possibilità di eseguire l'elettrocardiogramma (ECG) nella sede dell'evento sposta il luogo di diagnosi fuori dall'ospedale. La successiva possibilità di somministrare il trattamento più opportuno (ad esempio la fibrinolisi) in fase preospedaliera e la decisione sulla tipologia dell'ospedale dove trasportare il paziente (*Hub* o *Spoke*) impongono l'esistenza di protocolli terapeutici concordati tra i cardiologi ed i medici dell'Urgenza-Emergenza, che quindi diventano un attore importante della rete.

Per i pazienti che si presentano al Pronto Soccorso, la decisione sull'iter terapeutico successivo alla diagnosi elettrocardiografica dovrà essere concordata localmente soprattutto per i pazienti afferenti a Centri *Spoke* e che presentano indicazione all'angioplastica primaria. Questi ultimi dovrebbero essere trasferiti ad un Centro *Hub* direttamente dal Pronto Soccorso del Centro *Spoke*. Risulta evidente l'importanza dei protocolli concordati tra i medici dei Pronto Soccorso ed i cardiologi locali.

Alcuni pazienti in shock o con complicanze meccaniche potranno avere indicazione al trattamento chirurgico oppure al supporto di circolo: in queste circostanze il *cardiochirurgo* è l'attore fondamentale e deve essere coinvolto nell'elaborazione dei protocolli che ne prevedano l'attivazione.

Il ruolo del medico di medicina generale e di guardia medica è anch'esso importante, in quanto queste figure devono istruire i pazienti a rischio a rivolgersi al 118 in caso di dolore toracico e dare lo stesso suggerimento quando sono contattati dal paziente con dolore toracico in atto.

Bisogna ricordare infine che prima dei cardiologi, dei medici e del personale del 118, dei cardiochirurghi e dei Pronto Soccorso, l'attore fondamentale della rete è il paziente stesso. La precocità del trattamento è condizionata dalla sua decisione di rivolgersi al 118 o recarsi al Pronto Soccorso. Un'informazione sanitaria adeguata della popolazione sul comportamento opportuno in caso di dolore toracico, potrebbe tradursi in una rilevante riduzione dei tempi decisionali.

Infine, l'ultimo attore è quello che deve governare la rete, il decisore pubblico cui spetta anche il compito di fornire le risorse necessarie.

Governo della rete

Organizzare complessi modelli di intervento, capaci di garantire certezza, tempestività e coordinamento delle diverse professionalità coinvolte nelle procedure, diviene possibile attraverso la cooperazione fra le singole unità operative (SIS 118 - Pronto Soccorso - Cardiologie) secondo diversi e condivisi livelli di complessità dell'intervento loro attribuito. Il compito gestionale supera le competenze e possibilità dei singoli attori coinvolti nel processo. Per questo motivo le reti interospedaliere attuali sono realtà non compiutamente strutturate dal punto di vista normativo e logistico, che derivano dal livello professionale e da modelli territoriali particolari. Per strutturare le reti, va previsto un intervento del decisore pubblico che ha competenze organizzative e gestionali sul territorio.

Con la Legge Costituzionale n. 3/2001, attraverso la quale si è dato avvio alle modifiche del titolo V della Costituzione, in tema della Sanità sono state attribuite alle Regioni nuove competenze legislative, che prima erano di esclusiva competenza statale, attribuendo loro funzioni di programmazione, indirizzo, coordinamento e controllo, nonché definizione, con oneri a proprio carico, di prestazioni aggiuntive rispetto ai livelli essenziali di assistenza.

Nella prospettiva di una crescente responsabilità con riferimento all'aspetto del complessivo equilibrio economico-finanziario del sistema, spetta inoltre alle Regioni l'elaborazione di proposte per l'introduzione di soluzioni innovative in campo gestionale, organizzativo e tecnologico.

Il 28 settembre 2004 il Parlamento ha approvato l'art. 34 (DL modificazione di articoli della parte II della Costituzione - art. 117 della Costituzione, c. 4), in cui

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

viene conferito alle Regioni la potestà legislativa esclusiva in materia di assistenza e organizzazione sanitaria[3].

Quindi, la programmazione e l'organizzazione delle reti interospedaliere è di esclusiva competenza regionale.

Il panel ritiene che la difficoltà principale consiste nel tradurre le istanze professionali (diagnostico-terapeutico-organizzative) in quelle istituzionali (delibere su temi specifici). Il superamento di questa criticità può essere raggiunto attraverso le seguenti tappe:

1) avviare un confronto fra medici, stimolati dalle rispettive Società Scientifiche (cardiologi e medici dell'Urgenza-Emergenza) per giungere a condividere in ambito regionale protocolli e percorsi terapeutici;
2) i medici designati dalle Società Scientifiche dovranno interagire con il decisore pubblico con competenze di organizzazione e programmazione sanitaria nell'ambito regionale;
3) quest'ultimo dovrà identificare un Coordinatore nello staff regionale (specifico per l'Emergenza-Urgenza) che consenta una sintesi tra livello professionale e programmazione sanitaria;
4) il Coordinatore dovrà istituire un Gruppo Tecnico, composto da cardiologi, medici di Pronto Soccorso e 118 e funzionari dello staff regionale;
5) il Gruppo Tecnico, sulla base dei protocolli diagnostico-terapeutici, dovrà elaborare un documento che definisca la tipologia della rete, le fasi del suo sviluppo ed i bacini d'utenza (province, "aree vaste" o macroaree), mentre il Coordinatore regionale dovrà curare che il documento sia recepito in un atto deliberativo;
6) ogni area unitaria di rete avrà un Comitato locale di coordinamento della rete (costituito dai Responsabili delle strutture cardiologiche, dei 118 e dei Pronto Soccorso e della Cardiochirurgia di riferimento) con il compito di realizzare localmente gli indirizzi diagnostico-terapeutici suggeriti dal Gruppo Tecnico;
7) le Società Scientifiche nazionali, invece, dovranno stimolare l'affidamento al Gruppo Tecnico dell'Emergenza nell'ambito della Conferenza Stato-Regioni di un mandato per redigere criteri di indirizzo nazionali.

Dal governo regionale della rete dovranno attendersi indicazioni istituzionali per superare le criticità, come per esempio: omogeneità di trattamento, DRG di percorso, organizzazione dei trasferimenti, mancato rispetto della rete, investimenti per la tecnologia e per il personale.

Definizione dei bacini d'utenza

Il dimensionamento delle singole reti interospedaliere nelle aree unitarie tradizionali, le province, o in aggregazioni territoriali più ampie, le cosiddette "aree vaste", o nelle grandi aree metropolitane, dovrà basarsi da una parte sulle considerazioni di ordine *epidemiologico* dalle quali derivare il fabbisogno di procedure interventistiche in emergenza e dall'altra sulle considerazioni relative agli *standard* dei Laboratori di Emodinamica che dovranno far fronte ai fabbisogni.

Epidemiologia dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. L'epidemiologia e la storia naturale dell'infarto miocardico acuto sono solo parzialmente note per una serie di motivi:
- la maggioranza delle casistiche considerano solamente gli infarti giunti in ospedale, mentre la parte extraospedaliera è meno conosciuta, anche se responsabile di buona parte della mortalità globale[4,5];
- gli eventi della fase acuta dell'infarto possono venire classificati in maniera differente[6];
- i dati raccolti in passato spesso si sono basati su trial clinici o su registri, che forniscono elementi parziali e casistiche a volte non consecutive[7-11].

Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute, per una popolazione di quasi 57 milioni di abitanti il numero di infarti miocardici acuti ottenuto dalle schede di dimissione ospedaliera è di 102 210 nel 2001 e di 111 298 nel 2002.

Il sistema amministrativo della Lombardia risulta attendibile in quanto la Regione ha emanato linee guida per la codifica della diagnosi e delle procedure cardiovascolari. In questa popolazione di più di 9 milioni di abitanti la diagnosi di infarto miocardico acuto secondo il sistema ICD9-CM registra la presenza della codifica 410 in 19 999 casi nel 2000[12]. Attraverso un processo di estrazione che tiene conto dei DRG in cui possono confluire gli infarti e che esclude i trasferiti alla prima dimissione risultavano 12 809 pazienti con infarto miocardico acuto, per un'incidenza stimata dello 0.14% sulla popolazione totale (1400/anno per milione di abitanti). Questi dati si basano su *tutti* i ricoveri ospedalieri per tale patologia, indipendentemente dalla tipologia del Reparto e dal tempo di latenza dei sintomi.

Tuttavia, ai fini della programmazione regionale, il dato epidemiologico di maggiore interesse è quello relativo al numero di STEMI osservati meno di 12 ore dall'esordio dei sintomi quindi con *indicazione al trattamento riperfusivo immediato.*

Tre Registri recentemente effettuati possono aiutarci nel definire meglio questo ambito epidemiologico:
• lo studio BLITZ[10] è una fotografia dei pazienti con infarto miocardico acuto ricoverati nell'87% delle unità coronariche italiane dal 15 al 29 ottobre 2001. In questo lasso temporale sono stati ricoverati 1959 pazienti (il 65% con sopraslivellamento del tratto ST); proiettando questi dati su base annuale possiamo dedurre che più di 50 000 infarti miocardici acuti vengono ricoverati ogni anno nelle unità coronariche italiane e che più di 30 000 di questi si presentano all'esordio con un ECG con sopraslivellamento del tratto ST. Quindi, in base ai dati di questo studio, ogni anno circa *600 STEMI per milione di abitanti* vengono ricoverati nelle UTIC italiane;
• un'altra esperienza[13] realizzata nella Regione Veneto dove dal dicembre 2002, in 28 Cardiologie, è stato adottato un registro dei pazienti consecutivi con STEMI (Registro VENERE) orienta verso una stima si-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

mile al BLITZ. In 6 mesi sono stati registrati 1161 pazienti di cui 561 (50%) sono rientrati nella categoria ad alto rischio ed ammessi entro le 12 ore dall'esordio dei sintomi. Il numero di pazienti con diagnosi di STEMI all'ammissione e giunti in strutture cardiologiche era in questo studio di *697 casi per milione di abitanti/anno,* di cui l'86% ricoverati entro le 12 ore dall'esordio dei sintomi;

• una terza esperienza condotta in Lombardia indica una stima lievemente più alta: nel registro GestIMA[14] nell'ottobre-novembre 2002 sono stati raccolti i dati dei pazienti consecutivi con STEMI < 12 ore afferiti a 60 delle 66 UTIC della Regione (91%); in 1 mese sono stati registrati 643 pazienti (805 casi per milione di abitanti).

Quindi, il numero assoluto dei pazienti con indicazione alla terapia riperfusiva in quanto affetti da STEMI entro le 12 ore dall'esordio, sembra essere inferiore alle stime precedenti.

Standard dei Laboratori di Emodinamica dei Centri Hub

Una prima definizione organica degli standard dei Laboratori di Emodinamica è stata effettuata in Italia nel 1997 per iniziativa di ANMCO e SIC con il coinvolgimento operativo del GISE nel Documento "Standard e VRQ per i Laboratori di Emodinamica". Questo Documento mantiene una sua sostanziale validità ma richiede alcuni aggiornamenti, come definito dagli "Stati Generali" GISE del 2003.

Standard strutturali. *Personale*. Nell'attività di emergenza, per ogni sala/seduta sono necessari un medico, almeno un infermiere (ottimale 2) ed un tecnico di Radiologia Medica. È necessaria pure la disponibilità di un medico anestesista per le emergenze con necessità di assistenza rianimatoria.

Per l'intero laboratorio è necessaria la disponibilità di almeno 3 medici primi operatori esperti in angioplastica; il numero ottimale di medici primi operatori è di 5, per garantire regolari turni di reperibilità. Il numero minimo necessario degli infermieri per laboratorio è di 5 unità (ottimale 10), come per i tecnici di Radiologia.

Strumentazione. Il Laboratorio di Emodinamica ideale per le emergenze dispone di due sale con strumentazione fissa o di una sala con strumentazione fissa più un apparecchio radiologico portatile di alta qualità in caso di malfunzionamento o di manutenzione dell'apparecchiatura fissa. La dotazione minima è caratterizzata da una sola sala con strumentazione fissa, con possibili problemi in caso di malfunzionamento o manutenzione. Risulta insufficiente per l'attività interventistica d'emergenza nell'infarto acuto la disponibilità di un solo apparecchio radiologico portatile per i limiti di "tenuta" per casi complessi e prolungati.

È necessaria la disponibilità di almeno un contropulsatore aortico, ottimale la disponibilità di due o più contropulsatori.

Standard organizzativi e di processo. *Reperibilità.* Per l'attività d'emergenza interventistica nell'infarto acuto è necessaria la pronta disponibilità del personale del Laboratorio di Emodinamica per 24/24 ore per 7/7 giorni; l'assenza di pronta disponibilità non è accettabile neppure per l'interventistica elettiva, per la necessità, anche se poco frequente, di reintervenire sul paziente per complicanze notturne di procedure eseguite il giorno precedente.

Attività. Il volume di attività interventistica *ottimale* per un laboratorio è di almeno 400 procedure all'anno; il numero *minimo* di procedure è di 200 all'anno.

Per il singolo operatore medico adeguati livelli di competenza sono garantiti da almeno 80 procedure all'anno secondo gli standard del 1997, mentre dagli Stati Generali GISE del 2003 tale numero è stato portato a 100 procedure all'anno.

Definizione dei bacini di utenza. Dai dati epidemiologici descritti si rileva che il numero di STEMI ricoverati in Cardiologia entro 12 ore dall'esordio dei sintomi e con necessità di trattamento riperfusivo è di circa 700 per milione di abitanti.

L'attività ottimale di un laboratorio con 3-5 medici primi operatori e con il numero di personale infermieristico e tecnico sufficiente per garantire la reperibilità 24/24 ore per 7/7 giorni, deve essere adeguata a mantenere l'addestramento ottimale di tutto il personale.

Per l'ottimizzazione delle risorse si può stimare che il carico di lavoro in termini di angioplastica primaria per milione di abitanti può essere svolto da due o tre laboratori.

Pertanto si può definire che il bacino di utenza, relativo al Laboratorio di Emodinamica, con reperibilità 24/24 ore e 7/7 giorni, per il trattamento in rete con angioplastica primaria dello STEMI è di norma di almeno 350 000 abitanti, pur potendo nella stessa rete coesistere più di una Emodinamica Interventistica.

Standard delle unità di terapia intensiva cardiologica dei Centri Hub

Le UTIC dei Centri *Hub* ricevono e gestiscono tutte le sindromi coronariche acute ad alto rischio afferenti direttamente al Centro o trasferite dai Centri *Spoke* all'interno del bacino di utenza. L'UTIC *Hub* si trova quindi a trattare pazienti con livello medio di rischio più elevato. Ciò si traduce dal punto di vista assistenziale nella necessità di fornire una "clinical competence" complessa, comprendente la gestione della contropulsazione aortica, del monitoraggio pressorio arterioso, dell'ultrafiltrazione continua, il posizionamento di cateteri in vene centrali ed inoltre il trattamento di pazienti con shock, scompenso o instabilità emodinamica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

ed elettrica. Essi dovranno inoltre essere in grado di eseguire ed interpretare un ecocardiogramma transtoracico per la valutazione della funzione ventricolare sinistra, della funzione valvolare e della presenza di versamento pericardico[15].

Alla "clinical competence" andranno aggiunte le competenze necessarie a garantire il corretto funzionamento e la validazione dei risultati dei sistemi di teletrasmissione dell'ECG in collegamento con la Centrale 118 e l'uso di database sulle caratteristiche cliniche e l'outcome delle sindromi coronariche acute.

Il personale delle UTIC *Hub* dovrà assicurare un turnover adeguato dei pazienti, essenziale per poter accogliere l'elevato numero di casi ad alto rischio provenienti dai Centri *Spoke*. A questo scopo potrà essere utilizzato il meccanismo del ritrasferimento precoce nelle UTIC *Spoke*, con ambulanza non medicalizzata dei pazienti clinicamente stabili.

Secondo il panel è quindi raccomandabile che nell'UTIC *Hub* sia garantita la continuità dell'assistenza; ciò dovrà essere realizzato attraverso l'utilizzo di personale cardiologico dedicato.

Nei casi in cui non sia possibile assicurare la continuità dell'assistenza interamente mediante un pool di cardiologi dedicato, essa dovrà essere garantita destinando almeno una parte del personale cardiologico stabilmente alla struttura di UTIC. Si intenderà per personale dedicato quello che presterà servizio esclusivamente nella struttura di UTIC.

Analogamente gli infermieri delle UTIC *Hub* saranno dedicati preferibilmente all'UTIC mantenendo la propria competenza anche attraverso specifici progetti formativi.

Il panel raccomanda che il personale medico ed infermieristico delle UTIC *Hub* sia certificato BLS ed ACLS dalle Società Scientifiche provider di formazione.

Il ruolo del Pronto Soccorso

Il dolore toracico è uno dei principali motivi di accesso ai Dipartimenti d'Emergenza. Negli Stati Uniti costituisce il 5-7% degli accessi ai Dipartimenti d'Emergenza con un volume approssimativo di 6 milioni di visite all'anno[16,17]. Tuttavia, soltanto il 30% dei pazienti con dolore toracico risulta avere una patologia grave come sindrome coronarica acuta, embolia polmonare, dissezione aortica, ecc.[18].

In Italia lo studio BLITZ ha mostrato come molto spesso i pazienti con infarto miocardico acuto contattino in prima istanza il medico di famiglia (20%) o il medico di continuità assistenziale (8%)[10].

Questo studio ha sottolineato, tra l'altro, come l'accesso al Pronto Soccorso dei pazienti con dolore toracico avvenga ancora in maggioranza tramite l'utilizzo di mezzi propri e con un'attivazione limitata del 118 con tutti i rischi connessi alla mortalità precoce per infarto miocardico acuto.

Nei Pronto Soccorso devono esistere dei protocolli relativi al dolore toracico definiti "Fast-Track" che devono prevedere per tutti i pazienti una valutazione tempestiva ed appropriata.

Il coinvolgimento e la formazione degli infermieri professionali che operano nel triage assume un ruolo determinante nella gestione complessiva del paziente con dolore toracico, inteso come una sintomatologia inscritta dalla radice del naso all'ombelicale traversa, braccia e dorso compresi.

Applicando protocolli già valutati in letteratura[19,20] si deve procedere ad un percorso "Fast" per tutti i pazienti con età > 30 anni con dolore toracico non traumatico ed in assenza di infezioni respiratorie; in quelli con età > 50 anni il percorso "Fast" va applicato anche in assenza del dolore se presente dispnea, tachipnea, astenia o sincope.

Tutti questi pazienti devono essere sottoposti all'esecuzione di un ECG e ad una sua valutazione medica entro 10 min dall'arrivo in Pronto Soccorso.

I pazienti clinicamente instabili (dolore toracico associato a dispnea, ipossiemia, ipo- o ipertensione, tachicardia o bradicardia) vanno definiti come Codici Rossi, portati immediatamente in sala d'emergenza e sottoposti ad una valutazione medica comprensiva dell'esecuzione dell'ECG a 12 derivazioni. I pazienti con dolore toracico non traumatico insorto da meno di 24 ore ma con stabilità dei parametri clinici devono essere sempre identificati come Codici Gialli e sempre comunque dopo l'esecuzione dell'ECG in sede di triage.

A fronte di un ECG con sopraslivellamento del tratto ST deve attivarsi un protocollo condiviso e concordato con la Cardiologia di riferimento atto a identificare le strategie riperfusive più idonee per il paziente, che valuti l'accesso alla Sala di Emodinamica o la terapia trombolitica.

Contemporaneamente devono essere attuate tutte quelle procedure diagnostiche e terapeutiche mirate all'eventuale stabilizzazione e trattamento delle possibili complicanze acute sia aritmiche che di compenso. Va sottolineato che diagnostica aggiuntiva e terapia non devono essere fonte di ritardo alla terapia riperfusiva.

Qualora il paziente ammesso in un Centro *Spoke* presenti caratteristiche tali da renderlo candidato all'angioplastica primaria nell'ambito di protocolli esistenti, verrà inviato al Centro di riferimento (Centro *Hub*) direttamente dal Pronto Soccorso e gestito come un trasporto primario dal Sistema dell'Emergenza 118.

Risulta quindi fondamentale che nella gestione di tali pazienti, ove sono coinvolti i medici di Pronto Soccorso, quelli dell'Emergenza Territoriale 118, il cardiologo dell'ospedale *Spoke* e l'emodinamista o intensivista della struttura *Hub* che esegue la procedura, siano sviluppati dei protocolli concordati e condivisi tra tutti questi attori con pari dignità.

In Pronto Soccorso e nel Sistema dell'Emergenza Territoriale 118 deve essere sviluppata la conoscenza e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

la pratica all'uso della terapia fibrinolitica e degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, oltre alle terapie iniziali (aspirina, nitrati, analgesici, ossigeno, betabloccanti, eparina).

Il ruolo del Sistema 118

Al fine di individuare tra le persone che si rivolgono al Sistema 118 coloro che riferiscono una sintomatologia sospetta per sindrome coronarica acuta, ogni Centrale Operativa deve utilizzare un "dispatch" semplice e condiviso tale da permettere l'individuazione ed evidenziare il maggior numero di tali pazienti.

È raccomandabile considerare come sospette sindromi coronariche acute tutte quelle situazioni in cui venga riferito un dolore di origine non traumatica, in persone con età > 35 anni, localizzato al di sopra della linea ombelicale trasversa, eventualmente irradiato alle braccia, al dorso, al giugulo e fino alla mandibola, con durata > 10 min; tale sospetto può essere rafforzato dal dato anamnestico di precedenti episodi cardiovascolari, dalla presenza di ipertensione, tabagismo, diabete mellito, dislipidemia, familiarità, insufficienza renale.

Dette situazioni devono essere considerate ad alta priorità e vengono assimilate a Codice Rosso, ovvero situazioni nelle quali devono essere utilizzate le migliori risorse disponibili, garantendo, nei limiti del possibile, l'invio di personale medico e paramedico, sia con ambulanza di tipo A/A1 dotata di tutti i necessari presidi che con automedica.

Il personale, chiamato ad intervenire nei casi con sospetta sindrome coronarica acuta, dovrebbe essere in grado di effettuare ed interpretare un tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni.

È auspicabile l'utilizzo di sistemi di trasmissione del tracciato stesso (fonia fissa, mobile GSM/GPRSM/UTMS o satellitare) direttamente o indirettamente attraverso la Centrale Operativa, verso l'UTIC di riferimento. La trasmissione del tracciato, in tempo reale, permette un'eventuale conferma della diagnosi e/o una condivisione del dato raccolto, ai fini dell'impostazione di un più corretto approccio terapeutico e di una corretta destinazione del malato.

La Centrale Operativa 118, deve svolgere, sulla base dei protocolli discussi e condivisi con i Dipartimenti d'Emergenza/Pronto Soccorso e le Cardiologie locali, funzioni di coordinamento dell'intervento.

È comunque garantita l'autonomia di giudizio e decisionale del medico che assiste direttamente il paziente.

I protocolli sono così articolati:

- definizione delle UTIC di riferimento cardiologico con cui la Centrale deve essere in contatto per la gestione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta;
- individuazione dei Laboratori di Emodinamica in grado di effettuare il trattamento con angioplastica primaria;
- garanzia, da parte del Sistema 118, in base alle risorse disponibili ed allocabili, del trasporto diretto del paziente dal territorio alla Sala di Emodinamica o UTIC evitando il passaggio al Dipartimento d'Emergenza/Pronto Soccorso di riferimento;
- predisposizione tramite il Sistema 118 di un'organizzazione in grado di assicurare un trasporto protetto anche per pazienti, presentatisi autonomamente e/o direttamente in strutture ospedaliere periferiche, e nei quali venga posta la diagnosi di STEMI e si ravvisi indicazione a un trattamento con angioplastica primaria, da realizzarsi nei tempi previsti.

In alcune circostanze, il protocollo terapeutico concordato potrà prevedere la somministrazione di farmaci fibrinolitici o antiaggreganti piastrinici (inibitori dei recettori glicoproteici IIb/IIIa), in aggiunta ad altri presidi terapeutici (ossigeno, morfina, eparina, acido acetilsalicilico, betabloccanti, nitroderivati, ecc.). Risulta evidente, quindi, la necessità di un percorso formativo continuo rivolto al personale del 118 in collaborazione con le strutture cardiologiche di riferimento, effettuando anche la revisione dei casi clinici, al fine di riesaminare e migliorare i protocolli organizzativi nonché di ottimizzare i percorsi.

Monitoraggio e verifica del processo

L'approccio ad un progetto che punta a migliorare lo standard terapeutico su vasta scala impone obbligatoriamente la raccolta di tutti i dati indispensabili per poter valutare oltre agli outcome clinici anche gli aspetti epidemiologici, organizzativi e socio-economici.

Per ognuno di questi obiettivi vanno definiti gli indicatori e inseriti in una scheda raccolta dati che dovrà avere le caratteristiche di facilità di uso e che non dovrà rappresentare un incremento significativo dell'attività oltre a quella abitualmente svolta.

La scheda dovrà essere accessibile ai diversi operatori che lavorano anche in Centri distanti fra loro e che intervengono in tempi diversi sullo stesso paziente, coinvolgendo quindi il personale del 118, Pronto Soccorso e cardiologi. Idealmente, la scheda dovrebbe essere informatica e "web-based". Tuttavia, nelle fasi iniziali è opportuno disporre comunque di un registro di tipo "cartaceo" che segua il paziente e che infine venga centralizzato. Nel rispetto della legge sulla privacy, è necessario utilizzare dei codici unici per ciascun malato e che lo identifichino per sempre. Il follow-up potrà essere eseguito tramite i Servizi Epidemiologici Regionali, in grado di definire su base annua tutti i decessi e/o i ricoveri successivi.

Anche se ogni area unitaria di rete ha la possibilità di strutturare il proprio registro autonomamente, si ritiene opportuno condividere gli indicatori in tutto l'ambito regionale e nazionale. I seguenti indicatori dovrebbero costituire la base di una scheda raccolta dati:

- caratteristiche del paziente (età, sesso, variabili indicative del profilo di rischio, condizioni cliniche),
- caratteristiche della struttura di primo accesso (UTIC

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

+ Emodinamica 24 ore, UTIC + Emodinamica non 24 ore, UTIC senza Emodinamica, senza UTIC),
- accessi e percorsi (118, Pronto Soccorso, UTIC, Emodinamica),
- trattamento (fibrinolisi, angioplastica primaria),
- tempi di percorsi e trattamenti,
- outcome clinico ospedaliero (decesso, reinfarto, ictus, ulteriori rivascolarizzazioni),
- durata della degenza.

L'analisi e la gestione dei dati globali sarà effettuata a cura del Gruppo Tecnico Regionale, mentre ogni singolo Centro potrà avere l'accesso ai propri dati. A livello nazionale, i dati regionali potranno confluire in un singolo database gestito dalle Società Scientifiche.

Formazione

La necessità di integrare diverse figure professionali in un'attività complessa, dove il guadagno in termini di tempo rappresenta una variabile fondamentale, impone l'istituzione di corsi su base permanente.

La divulgazione dei protocolli diagnostico-terapeutici concordati deve essere rivolta a tutti gli attori medici e infermieristici professionalmente coinvolti nella rete: tutti i cardiologi coinvolti nei turni di guardia, personale delle unità coronariche e delle Emodinamiche, medici e personale del 118 e dei Pronto Soccorso.

Inoltre, la divulgazione ai medici di medicina generale ed a quelli della continuità assistenziale (guardia medica) della necessità di istruire i pazienti con dolore toracico in atto di rivolgersi subito al 118 può rivelarsi utilissima nel ridurre i tempi dell'intervento.

L'istituzione, la programmazione e la gestione dei corsi di formazione e dei rapporti con i medici di medicina generale rientra fra i compiti del Comitato locale di coordinamento della rete.

Fra le iniziative da sviluppare a livello nazionale si ritiene importante una campagna per l'implementazione della strategia di rete interospedaliera e di applicazione delle linee guida cardiologiche.

Bibliografia

1. 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.
2. Federazione Italiana di Cardiologia. Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia. Ital Heart J Suppl 2003; 4: 881-91.
3. http://www.governo.it/governoinforma/Dossier/devolution/ddl250304_capo5.html
4. Kuch B, Bolte HD, Hoermann A, Meisinger C, Loewel H. What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? Epidemiological vs clinical view. Eur Heart J 2002; 23: 714-20.
5. Wong CK, White HD. Has the mortality rate from acute myocardial infarction fallen substantially in recent years? Eur Heart J 2002; 23: 689-92.
6. Norris RM, Caughey DE, Mercer CJ, Scott PJ. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. Br Heart J 1974; 36: 786-90.
7. EARISA. Studio sulla Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso ed Aritmie. G Ital Cardiol 1997; 27 (Suppl 2): 3-54.
8. Rogers WJ, Canto JG, Barron HV, Boscarino JA, Shoultz DA, Every NR. Treatment and outcome of myocardial infarction in hospitals with and without invasive capability. Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 371-9.
9. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. Circulation 1999; 99: 2639-44.
10. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
11. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177-89.
12. Amigoni M, Barbieri P, De Biase AM, et al. L'epidemiologia dell'infarto miocardico in Lombardia. In: Klugmann S, ed. Cardiologia 2002. Milano: Vaccani, 2002: 54-8.
13. Olivari Z, Di Pede F, Schievano E, et al. 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.
14. Oltrona L, Mafrici A, Marzegalli M, et al. La gestione della fase iperacuta dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST nella Regione Lombardia (GestIMA). Ital Heart J 2005; 6: 489-97.
15. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, et al, for the Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. Eur Heart J 2005; 26: 1676-82.
16. Amsterdam EA, Lewis WR, Yadlapalli S. Evaluation of low-risk patients with chest pain in the emergency department: value and limitations of recent methods. Cardiol Rev 1999; 7: 17-26.
17. Barish RA, Doherty RJ, Browne BJ. Reengineering the emergency evaluation of chest pain. J Healthc Qual 1997; 19: 6-12.
18. Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. Eur Heart J 1996; 17: 1028-34.
19. Higgins GL 3rd, Lambrew CT, Hunt E, et al. Expediting the early hospital care of the adult patient with nontraumatic chest pain: impact of a modified ED triage protocol. Am J Emerg Med 1993; 11: 576-82.
20. Graff L, Palmer AC, Lamonica P, Wolf S. Triage of patients for a rapid (5-minute) electrocardiogram: a rule based on presenting chief complaints. Ann Emerg Med 2000; 36: 554-60.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

WORKSHOP II
I PERCORSI CLINICO-TERAPEUTICI

Lo sviluppo delle reti integrate è finalizzato ad ottenere la massima diffusione delle terapie riperfusive, la personalizzazione della terapia riperfusiva stessa, la migliore collocazione ospedaliera per ogni paziente e ad assicurare il trattamento interventistico ai sottogruppi a più alto rischio.

I protocolli diagnostico-terapeutici devono indirizzare verso il massimo della possibilità di riperfusione orientando il percorso pre-, inter- e intraospedaliero sulla base dei tre fattori che condizionano l'esito del trattamento:
1) i tempi dell'evolversi della sindrome coronarica acuta;
2) il profilo di rischio del paziente;
3) la disponibilità di presidi e tecnologie in tempi compatibili con la finalità di ottenere la riperfusione ottimale.

Accanto ad algoritmi decisionali generali basati sulle evidenze disponibili e riassunti nelle linee guida, la costruzione di una specifica rete territoriale deve pertanto prevedere sufficiente flessibilità per adattarsi a contesti specifici e diversificati.

I protocolli concordati dal governo della rete devono identificare rapidamente non solo i pazienti che presentano caratteristiche di alto rischio, ma anche quelli che hanno le maggiori possibilità di trarre un beneficio sostanziale da un tipo di trattamento riperfusivo rispetto ad un altro.

Anche nel campo delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) esistono condizioni cliniche che comportano un rischio a breve termine così elevato da rendere indispensabile un trattamento interventistico precoce, attivando quando necessario l'uso della rete interospedaliera, sia pure in tempi generalmente meno stringenti che per l'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI).

Analisi del rapporto tra il fattore tempo e le terapie riperfusive

Qualsiasi tipo di organizzazione dell'assistenza all'emergenza fallisce se il paziente ritarda il contatto con la struttura sanitaria per riferire la presenza di un dolore toracico sospetto.

Poiché la componente più importante del "ritardo evitabile" è quella decisionale, ovvero quella legata al paziente o al suo contesto familiare/sociale, sono necessarie campagne di informazione ed educazione su questo tema, campagne che, inoltre, contribuiscano ad aumentare la "visibilità" del Sistema 118.

Le nuove linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggeriscono di attivare il sistema d'emergenza dopo 5 min di dolore e dopo una sola perla di nitroderivato sublinguale[1,2]. In realtà il tempo decisionale nel BLITZ-1[3] era in media di ben 262 min con una mediana di 60 min, molto lontano quindi da questo obiettivo strategico.

La possibilità di eseguire un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni a domicilio o comunque sulla scena del soccorso è un obiettivo prioritario per una rapida programmazione del percorso successivo del paziente. La disponibilità di un ECG già eseguito al momento del soccorso si è associata ad una riduzione della mortalità del 17% nel NRMI-2[4] rispetto a quando pazienti sono giunti in Pronto Soccorso senza aver già fatto un ECG.

Il panel ritiene opportuna la realizzazione di programmi mirati ad anticipare il contatto del paziente con STEMI con il Sistema 118, che a sua volta dovrà essere in grado di eseguire un ECG e di interpretarlo anche attraverso un teleconsulto cardiologico, preferibilmente con l'Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) di riferimento.

Trombolisi

Il ritardo massimo tra l'arrivo del paziente in Pronto Soccorso e l'inizio della fibrinolisi non deve superare i 30 min. Gli esiti del trattamento trombolitico sono infatti fortemente correlati al tempo intercorso fra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento. Già i primi studi sulla trombolisi evidenziavano che nelle prime 2 ore dall'esordio infartuale la riduzione della mortalità ottenuta con la trombolisi era rilevante, mentre nelle ore successive questo vantaggio si andava perdendo. Anticipando alla fase preospedaliera la somministrazione del trombolitico, si può ottenere un anticipo medio di circa 60 min rispetto alla somministrazione intraospedaliera; per questo motivo, la fibrinolisi pre-ospedaliera è gravata da una mortalità inferiore rispetto al trattamento fibrinolitico eseguito in ospedale[5]. Lo studio CAPTIM, inoltre, ha evidenziato che quando la fibrinolisi preospedaliera viene effettuata entro 2 ore dall'esordio infartuale e con un anticipo di almeno 1 ora sulla procedura interventistica, i risultati possono essere uguali o superiori alla stessa angioplastica coronarica (PTCA) primaria[6], sempre che i pazienti vengano trasportati ad un Centro *Hub* dove ci sia la possibilità di eseguire una PTCA di salvataggio immediata in caso di insuccesso del trattamento farmacologico. Il massimo beneficio nell'anticipare il trattamento riperfusivo è atteso nelle prime 3 ore dall'insorgenza dei sintomi[7-14].

In base ai dati disponibili le linee guida ACC/AHA suggeriscono (classe IIa) che sia ragionevole istituire un protocollo di fibrinolisi preospedaliera nei pazienti con esordio dei sintomi < 3 ore ed in previsione di un tempo > 1 ora per l'esecuzione della PTCA primaria. Ciò in un contesto in cui si disponga di ambulanze dotate di personale sanitario in grado di interpretare o trasmettere un ECG a 12 derivazioni on-line a un medico esperto, nell'ambito di un programma continuo di miglioramento di qualità.

Il panel ritiene opportuno che vengano dedicate risorse umane e strumentali per lo sviluppo globale del sistema emergenza-urgenza anche nella fase preospedaliera e che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

vengano adottati protocolli diagnostico-terapeutici mirati ad incrementare l'utilizzo della fibrinolisi preospedaliera.

Essa sarà utilizzata in un sistema di rete nei casi di STEMI con tempo dall'esordio dei sintomi < 3 ore e tempo di esecuzione della PTCA > 60 min e, inoltre, nei casi con tempo dall'esordio dai sintomi > 3 ore in caso di impraticabilità della PTCA primaria entro i 90 min.

Angioplastica primaria

La PTCA primaria, quando eseguita da operatori esperti, si è dimostrata superiore alla fibrinolisi nel ridurre la mortalità globale precoce, il reinfarto non fatale e l'ictus[15,16]. Questi effetti benefici sono in larga misura legati alla più elevata percentuale di flusso TIMI 3 ottenuto con la PTCA rispetto alla fibrinolisi ed alla minor frequenza di riocclusione del vaso correlato all'infarto. Tuttavia la PTCA primaria non è divenuta la terapia di scelta dello STEMI a causa dei problemi logistici e della difficoltà di offrire a tutti questo trattamento in modo tempestivo ed efficiente.

Il ritardo tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento rimane un importante fattore determinante il risultato clinico, indipendentemente dal metodo utilizzato per ottenere la riperfusione[17-19]. Come già descritto, molti studi hanno documentato una significativa correlazione tra l'outcome clinico e il ritardo della terapia nei pazienti trattati con fibrinolisi; l'acquisizione che il fattore tempo fosse importante anche per i pazienti sottoposti a riperfusione meccanica ha avuto un percorso più controverso[20-22]. La mortalità dei pazienti trattati con PTCA primaria nello studio GUSTO-IIb era superiore nel gruppo trattato tra 60 e 75 min dopo il primo contatto medico rispetto a quello in cui la procedura era stata eseguita entro i 60 min[22]. In una successiva analisi aggregata di studi randomizzati di confronto tra la PTCA primaria e la trombolisi, Zijlstra et al.[23] dimostravano una relazione diretta tra il tempo comparsa dei sintomi-trattamento e l'esito clinico solo nei pazienti trattati con trombolisi, e non in quelli trattati con PTCA.

Tuttavia, Antoniucci et al.[24] hanno riscontrato, in una popolazione di 1332 pazienti consecutivi sottoposti a PTCA primaria, una correlazione tra il tempo intercorso dall'esordio dei sintomi alla PTCA primaria e mortalità, ma solo nei pazienti a rischio più alto.

Anche il gruppo di Zwolle, in una casistica ancor più numerosa di pazienti trattati con PTCA primaria, ha riscontrato che il tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la PTCA era una variabile indipendentemente correlata alla sopravvivenza a 12 mesi, soprattutto nei pazienti a rischio non basso; in questa casistica il rischio di morte ad 1 anno aumentava infatti del 7.5% per ogni 30 min di ritardo della procedura[25,26]. La correlazione del ritardo nell'eseguire la PTCA con l'outcome tende tuttavia a ridursi nei pazienti che si presentano oltre 3 ore dall'esordio dei sintomi.

Il panel condivide l'indicazione delle linee guida ACC/AHA di optare per una strategia di PTCA primaria in rete se il ritardo prevedibile sulla lisi è < 90 min e il primo contatto medico del paziente avviene oltre le prime 3 ore dall'esordio infartuale.

Qualora, invece, il primo contatto medico avvenga entro le prime 3 ore dall'esordio infartuale, la strategia di PTCA primaria in rete sarà indicata solo se il ritardo prevedibile sulla lisi è < 60 min.

Questa scelta dovrà comunque considerare anche il livello di rischio connesso con la lisi nei pazienti con età > 75 anni.

La definizione di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST ad alto rischio

Le recenti linee guida ACC/AHA sullo STEMI[26] rappresentano un'efficace sistematizzazione delle attuali strategie riperfusive. Grande spazio viene dedicato alle possibili variazioni del contesto organizzativo e grande rilievo viene assegnato alle valutazioni su variabili indicative di un possibile beneficio terapeutico, ed in particolare della variabile tempo. Al contrario, però, le valutazioni circa il profilo di rischio clinico personale e la definizione dei sottogruppi ad alto rischio rimangono limitate ad indicazioni piuttosto sommarie. La categoria dell'alto rischio, a parte lo shock cardiogeno, viene di fatto circoscritta ai soggetti in classe Killip III all'esordio o, genericamente, ad alto rischio di morte.

Limiti e carenze avevano evidenziato su questo punto le stesse linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) per lo STEMI del 2003[27], nelle quali il problema dello STEMI ad alto rischio non veniva affrontato. Le analisi di studi randomizzati e di alcuni importanti registri dimostrano che, per quanto la PTCA primaria sia la terapia riperfusiva più efficace nell'infarto miocardico acuto, il vantaggio sulla trombolisi cresce con l'aumentare del profilo di rischio clinico individuale (Fig. 1)[28,29].

La Federazione Italiana di Cardiologia (FIC), già nel Documento di Consenso del 2002[30], si era orientata per una stratificazione prognostica in alto e basso rischio, che costituisse la base per scelte terapeutiche in un contesto organizzativo fortemente differenziato sul territorio nazionale.

Le caratteristiche e la distribuzione delle strutture cardiologiche sul territorio italiano suggeriscono infatti che solo una minoranza dei pazienti con STEMI afferisce direttamente ad una struttura cardiologica di tipo *Hub*. Il Documento di Consenso FIC del 2002 sanciva la scelta strategica del trasferimento mediante reti ospedaliere integrate per i pazienti a più alto rischio, in vista di un trattamento interventistico in emergenza.

In base a questo principio il Documento di Consenso del 2002 individuava come candidati eticamente imprescindibili a PTCA in emergenza i pazienti con STEMI e:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

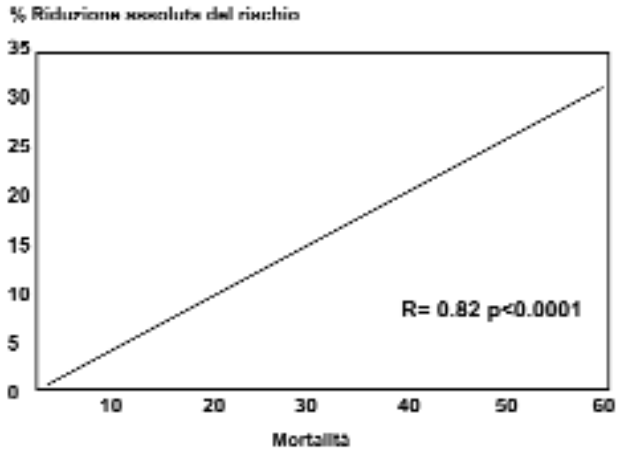

Figura 1. *Nel registro MITRA-MIR il vantaggio in termini di riduzione del rischio di morte ottenuto con l'angioplastica primaria rispetto alla trombolisi aveva una relazione lineare con la mortalità dei trattati. Da Zahn et al.[29], modificata.*

- shock cardiogeno,
- controindicazioni alla trombolisi,
- fallimento della trombolisi.

Shock cardiogeno

Lo studio SHOCK ha dimostrato che nei pazienti con shock cardiogeno la strategia iniziale di rivascolarizzazione riduce la mortalità ad 1 anno[31,32].

Secondo le linee guida ACC/AHA la rivascolarizzazione è indicata in tutti i pazienti: in quelli con età < 75 anni, con indicazione di classe I ed in quelli con età > 75 anni, con indicazione di classe IIA. Il trattamento con PTCA è indicato nei pazienti che sviluppano shock entro 36 ore dall'insorgenza dell'infarto e che possono essere rivascolarizzati entro 18 ore dall'insorgenza dello shock. Dati recenti suggeriscono però che il trattamento precoce entro le 3 ore dall'insorgenza fornisce i migliori risultati in termini di mortalità[33].

Malgrado queste evidenze, nel BLITZ-1[3] la percentuale di pazienti con shock complicante lo STEMI trattati con rivascolarizzazione era solo del 19%.

Controindicazioni alla fibrinolisi

I pazienti con STEMI entro le 12 ore dall'esordio e con controindicazione alla fibrinolisi vanno trattati con PTCA primaria.

È ragionevole (classe IIA, livello di evidenza C) trattare con PTCA primaria i pazienti con controindicazione alla fibrinolisi anche oltre le 12 ore ma entro le 24 ore se presentano:
- sintomi di ischemia persistenti,
- instabilità elettrica o emodinamica,
- grave insufficienza cardiaca.

Fallimento della trombolisi

L'efficacia della trombolisi va attentamente monitorata; il Documento di Consenso del 2002 ha indicato come criteri per valutare la mancata riperfusione: 1) la mancata risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST (60-90 min) dalla terapia fibrinolitica, 2) la persistenza del dolore, 3) un rapporto mioglobina T60/T0 < 4.

In particolare la mancata risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST a 90 min dall'inizio della trombolisi è risultata correlata con una peggiore prognosi a breve, medio e lungo termine nell'HIT-4[34], InTIME-II[35] e GUSTO-III[36], studi con una popolazione complessiva di oltre 6000 pazienti.

La riduzione della mortalità a breve termine tra i gruppi con risoluzione completa e quelli senza risoluzione andava da 3 a 5 volte e si verificava anche in soggetti con sede infartuale non anteriore e quindi meno estesa. Nei gruppi senza risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST a 90 min si concentrava lo scompenso acuto (classe Killip > 1 nel 31% dei pazienti senza risoluzione vs il 10% tra i soggetti con risoluzione completa), elemento che fa ben comprendere come il profilo di rischio clinico sia in rapporto, nei soggetti sottoposti a trombolisi, con gli esiti stessi della terapia riperfusiva[36].

È d'altra parte noto che, quando la PTCA di salvataggio viene eseguita tempestivamente su un vaso coronarico occluso, la prognosi a lungo termine dei trattati è sovrapponibile a quella dei pazienti con trombolisi efficace[37].

In caso di diagnosi di fallimento della trombolisi il paziente va quindi trasferito immediatamente per una PTCA di salvataggio, utilizzando al meglio le risorse della rete.

Il panel ritiene inoltre utile sottolineare l'indicazione prioritaria alla coronarografia in emergenza e all'eventuale PTCA in queste tre condizioni: shock cardiogeno, controindicazioni alla trombolisi e fallimento della trombolisi.

Oltre alle tre categorie fondamentali che identificano l'alto rischio, sopra ricordate, il Documento di Consenso FIC del 2002 elencava anche altre condizioni di rischio aumentato, correttamente desunte dalla letteratura.

I dati allora disponibili avevano portato ad una definizione di alto rischio comprendente un numero di pazienti eccessivamente alto, senza quell'ordine gerarchico delle variabili di rischio necessario per dare priorità corrette all'assistenza in rete per i pazienti più gravi. Per questo motivo una percentuale molto elevata (fino al 75%) dei pazienti con STEMI inclusi in questi anni nei registri italiani risultava catalogata come ad alto rischio[38,39] con conseguenze negative sulla chiarezza degli obiettivi e delle priorità delle reti.

Abbiamo dunque oggi l'esigenza di ridefinire i criteri di alto rischio e di contestualizzare la loro definizione rispetto alle caratteristiche della rete interospedaliera; in questo ci sono di grande aiuto alcune considerazioni sulla distribuzione del rischio prognostico nei sottogruppi dello STEMI.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST: distribuzione del rischio nei sottogruppi

L'analisi della prognosi dei pazienti con STEMI mostra come esista un progressivo gradiente di gravità tra i diversi sottogruppi e come gran parte della mortalità sia concentrata in sottogruppi relativamente poco numerosi.

Shock cardiogeno

Il sottogruppo gravato dalla maggiore mortalità è rappresentato dai pazienti che presentano shock cardiogeno.

Nel GUSTO-I e III il 55% della mortalità registrata nei trial si verificava tra i pazienti in shock cardiogeno, che a loro volta rappresentavano solo il 7% della popolazione arruolata[40]. Questo andamento è stato confermato anche in registri come l'NRMI[41] ed in studi osservazionali come lo stesso BLITZ.

Scompenso cardiaco

Nel Registro GRACE[42], esclusi i pazienti in shock cardiogeno all'ingresso, lo scompenso era presente nel 5% dei pazienti e determinava in quel sottogruppo una mortalità del 15%; il restante 75% dei pazienti, che non presentava né shock né scompenso durante il ricovero, aveva invece una mortalità < 2%. Analogamente nel BLITZ i pazienti in classe Killip 1 all'ingresso rappresentavano la grande maggioranza dei pazienti con STEMI (78%) ed avevano una mortalità intraospedaliera del 5%, mentre quelli con scompenso (Killip > 1) rappresentavano solo il 20% e, pur escludendo coloro che presentavano shock all'ingresso, presentavano una mortalità intraospedaliera compresa tra il 23 e il 25%.

Score di rischio elevato

Età avanzata e parametri indicativi di instabilità emodinamica come una bassa pressione arteriosa o una frequenza cardiaca elevata nel GUSTO-I possedevano, da soli, l'85% del potere di stratificazione prognostica[43]. Sulla base di queste semplici variabili cliniche sono state costruite alcune classi e score di rischio, come le classi RECPAM del GISSI-2[44] il TIMI risk score[45] e, più recentemente, il TIMI risk index[46].

Nella popolazione del GISSI-2 l'uso delle sei classi di rischio RECPAM, costruite utilizzando età, sede dell'infarto miocardico e pressione arteriosa, permetteva di documentare come il 64% della mortalità fosse concentrato nelle tre classi a rischio maggiore che includevano numericamente solo il 16% della popolazione del trial.

Recentemente l'applicazione del TIMI risk score (costruito dalle variabili: età > 75 anni, classe Killip > 1, pressione arteriosa < 100 mmHg, frequenza cardiaca > 100 b/min, infarto miocardico anteriore o blocco di branca sinistro, tempo esordio-lisi > 4 ore, diabete, peso < 67 kg, storia di angina, ipertensione arteriosa) alla popolazione dell'In-TIME-2 permetteva di dimostrare come questo sistema di attribuzione di uno score fosse predittivo non solo della mortalità ma anche dell'incidenza di scompenso grave o moderato[47].

Altri, più semplici, indici di rischio clinico come il TIMI risk index, ottenuto della formula $(età/10)^2 \times$ frequenza cardiaca/pressione arteriosa, sono stati proposti di recente[46] e validati su popolazioni estese come quelle dei registri americani[48].

Applicando il semplice TIMI risk index alla popolazione del BLITZ abbiamo osservato come nel quartile con valore più alto (> 33) l'incidenza di morte e shock sia del 26% mentre negli altri quartili l'incidenza di questi due eventi è solo del 4% (BLITZ, dati non pubblicati).

Estensione elettrocardiografica dell'infarto miocardico

Nello studio GISSI-1[49] il numero di derivazioni elettrocardiografiche con sopraslivellamento del tratto ST era in rapporto con la prognosi a breve e lungo termine. In particolare i soggetti con interessamento di ≥ 6 derivazioni elettrocardiografiche rappresentavano un gruppo poco numeroso (34.3% di tutti gli infartuati) ma con una mortalità a 30 giorni del 18.3%. La valutazione del numero di derivazioni elettrocardiografiche interessate dall'infarto miocardico appare un parametro di riferimento prognostico più sicuro della semplice localizzazione dell'infarto, con la tradizionale distinzione tra anteriore e non anteriore. Tale distinzione è risultata infatti talvolta inefficace nel distinguere soggetti a maggiore o minore beneficio dal trattamento interventistico[50].

Dall'analisi di questi dati derivano due importanti considerazioni:

a) esistono strumenti clinici semplici per operare una stratificazione prognostica molto efficace, discriminando due gruppi di infartuati: uno maggioritario in cui la mortalità è relativamente bassa, e l'altro, minoritario, gravato da un'elevata mortalità;

b) le variabili predittive di mortalità sono predittive anche del manifestarsi di scompenso cardiaco.

Poiché, come sopra ricordato, il vantaggio della PTCA primaria rispetto alla trombolisi aumenta costantemente con il crescere del rischio individuale di morte, le considerazioni che riguardano la stratificazione prognostica precoce dello STEMI sono destinate ad avere un impatto rilevante sugli obiettivi delle reti interospedaliere. Concentrando infatti gli sforzi organizzativi verso il trattamento del gruppo di infartuati con prognosi peggiore avremo, a parità di impiego di risorse, risultati più importanti sulla mortalità.

In un lavoro eseguito valutando il rischio di morte in base a numerose variabili ed applicando i risultati di analisi di metaregressione su studi su PTCA e trombolisi ad una popolazione di 1058 pazienti con STEMI, Kent et al.[51] osservavano come il 68% della mortalità stimata si concentrasse nel 25% di pazienti a rischio più alto e come addirittura l'87% della mortalità si verifi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

casse nel 50% dei pazienti che presentavano rischio più alto. Assumendo una riduzione costante del rischio con l'uso della PTCA primaria piuttosto che della trombolisi, si valutava che l'87% del vantaggio ottenibile dal trattamento con PTCA sarebbe concentrato nel 50% dei pazienti a più alto rischio e che invece trattando con PTCA il 50% a rischio più basso, che aveva una mortalità stimata dell'1.6%, sarebbe necessario trattare ben 183 pazienti per prevenire una morte. Nel lavoro citato erano utilizzate numerose variabili (età, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, diabete, estensione del sopraslivellamento del tratto ST, sede infartuale, presenza di blocco di branca destro, tempo dall'esordio alla presentazione, efficacia della trombolisi), ma i semplici strumenti di stratificazione prognostica sopra segnalati consentono comunque di effettuare una altrettanto precoce ed agevole stratificazione del rischio individuale.

Il panel ritiene che gli obiettivi vadano commisurati alle potenzialità organizzative della rete: obiettivo prioritario della strategia di rete è quello di garantire il trasferimento per il trattamento interventistico al sottogruppo a più alto rischio (corrispondente a circa il 25% di pazienti), puntando a migliorare le capacità organizzative per raggiungere l'obiettivo di trattare con interventistica tutti i pazienti a rischio aumentato (corrispondenti a circa il 50% dei pazienti), ottenendo così il massimo beneficio dal trattamento con PTCA primaria.

Criteri di alto rischio nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST

Ai fini dell'utilizzo prioritario di una strategia di rete interospedaliera nello STEMI ad alto rischio è opportuno utilizzare in prima istanza le variabili con maggiore significato prognostico.

Età, classe Killip all'ingresso, pressione arteriosa < 100 mmHg e frequenza cardiaca > 100 b/min comprendevano nella piramide prognostica del GUSTO-1 l'85% delle informazioni prognostiche derivanti da dati clinici[43]. Oltre a queste, in ordine successivo di priorità, l'estensione dell'infarto miocardico acuto per le possibili gravi conseguenze sulla funzione contrattile appare essere un parametro prognostico rilevante e con valore indipendente[49].

Sulla base delle attuali evidenze il panel propone quindi di utilizzare come variabili per definire l'alto rischio per lo STEMI:
1) presenza di segni di scompenso (classe Killip > 1),
2) pressione arteriosa < 100 mmHg,
3) frequenza cardiaca > 100 b/min,
4) età avanzata (> 75 anni),
5) estensione dell'infarto all'ECG (≥ 6 derivazioni elettrocardiografiche con sopraslivellamento del tratto ST).

La presenza di almeno una delle prime 4 variabili di rischio identificava nella popolazione del BLITZ un sottogruppo pari a circa il 40% della popolazione totale, gravato da una mortalità del 20.3% contro una mortalità del 2.5% del restante 60% di pazienti, in cui non era presente nessuna delle prime 4 variabili di rischio.

La presenza di due delle prime 4 variabili di alto rischio nello stesso BLITZ identificava una popolazione pari al 15% di quella totale, gravata da una mortalità del 35%.

Va sottolineato come il TIMI risk index ([età/10]^2 × frequenza cardiaca/pressione arteriosa) possa essere utilizzato per facilitare una valutazione globale e rapida del rischio, fondata su questi parametri, soprattutto in un contesto preospedaliero. Un valore di TIMI risk index > 33 nella popolazione del BLITZ (Fig. 2) caratterizzava il quartile a rischio più alto, gravato da una mortalità a 30 giorni del 22.4% (BLITZ, dati non pubblicati).

La quinta variabile, quella dell'estensione elettrocardiografica (≥ 6 derivazioni ECG con sopraslivellamento del tratto ST), identificava nel GISSI-1 un sottogruppo pari al 34% della popolazione totale dello studio, gravato da una mortalità del 18%.

Il panel ritiene ragionevole di utilizzare, in rapporto alle potenzialità della rete, come criteri di alto rischio più selettivi la presenza di due delle prime 4 variabili oppure un TIMI risk index > 33 (che identificano rispettivamente il 15 e 25% della popolazione degli infartuati) o, come criterio di alto rischio più allargato, la presenza di almeno una delle 5 variabili di alto rischio.

Il reale impatto sugli esiti clinici globali di questa modalità di selezione dovrà essere valutato nei registri.

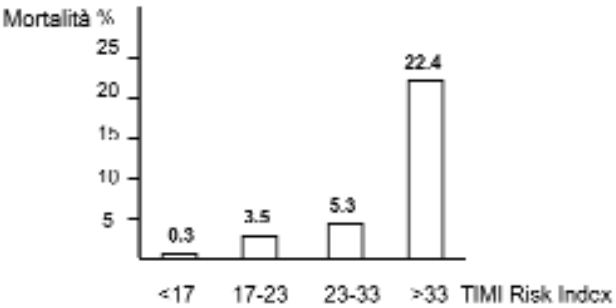

Figura 2. *Suddivisione della popolazione del BLITZ in quartili mediante l'applicazione del TIMI risk index. Si noti l'elevata mortalità del quartile con score più alto e il forte gradiente di rischio tra il primo e il quarto quartile, con un incremento del rischio di morte di circa 70 volte (BLITZ, dati non pubblicati).*

Rischio di reinfarto ed angioplastica dopo trombolisi

I primi studi randomizzati di confronto tra sola trombolisi ed un approccio "interventistico" precoce dopo terapia trombolitica nello STEMI risalgono ad un periodo in cui non erano estensivamente impiegati né gli stent intracoronarici, né i nuovi antiaggreganti piastrinici. Questi primi trial avevano mostrato come l'esecuzione di PTCA con palloncino precocemente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

dopo la trombolisi non preveniva fenomeni di riocclusione coronarica e presentava un'aumentata incidenza di eventi cardiaci precoci, nonché di complicanze emorragiche[52-54]. Di conseguenza la pratica di eseguire una PTCA precoce post-trombolisi era in precedenza fortemente scoraggiata anche dalle stesse linee guida[55].

Studi più recenti hanno evidenziato come l'impiego dello stenting coronarico sia una tecnica sicura ed efficace anche se eseguita subito dopo la trombolisi, con basse percentuali di riocclusione e di eventi cardiovascolari post-procedurali[56]; studi non randomizzati hanno inoltre suggerito che una precoce strategia di rivascolarizzazione percutanea con impianto di stent dopo terapia trombolitica possa associarsi ad una prognosi migliore della sola terapia trombolitica[57-59].

È d'altra parte utile ricordare che anche una trombolisi efficace comporta inevitabilmente un incremento del rischio di reinfarto a distanza[60]. Poiché la mortalità del reinfarto non è trascurabile, è da valutare con attenzione l'ipotesi che alcuni sottogruppi di infartuati ad alto rischio, trattati inizialmente con trombolisi per motivi organizzativi possano essere poi sottoposti a coronarografia a breve distanza di tempo e, ove indicata, a PTCA.

Nella casistica di oltre 20 000 pazienti arruolati negli studi TIMI 4, 9, 10B e In-TIME-3, tutti trattati con farmaci trombolitici, l'incidenza di reinfarto intraospedaliero è stata del 4.2%[57]. La recidiva infartuale avveniva precocemente (in media 2.2 giorni dall'episodio acuto) e comportava una mortalità significativamente più elevata a 30 giorni (16.4%) rispetto ai pazienti senza recidiva (6.2%); tale differenza si manteneva correggendo per altre variabili di rischio, quali l'età, l'ipotensione, la frequenza cardiaca all'ingresso, la durata dell'angor e il TIMI risk score.

È molto importante sottolineare come in questa ampia rassegna la mortalità a breve e a lungo termine del reinfarto aumentasse con il crescere del TIMI risk score calcolato al momento del primo infarto, arrivando nel gruppo ad alto rischio a sfiorare il 40% a 2 anni.

L'esecuzione di PTCA (effettuata nello studio a discrezione degli operatori) si associava ad un minor rischio di reinfarto (1.6 vs 4.5%).

L'ipotesi che un approccio interventistico precoce, entro 24 ore dalla trombolisi, possa migliorare la prognosi riducendo l'incidenza di morte e reinfarto è stata recentemente testata nello studio randomizzato GRACIA-1[61]. Questo trial ha arruolato 500 pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a terapia trombolitica da almeno 6 ore, non in shock cardiogeno, e randomizzati a rivascolarizzazione miocardica entro 24 ore oppure a terapia medica e successiva rivascolarizzazione solo in caso di ischemia persistente. Nel gruppo assegnato alla rivascolarizzazione immediata, l'80% dei pazienti era trattato con impianto di stent e l'abciximab era utilizzato nel 32% dei casi, mentre solo il 2% era sottoposto a bypass aortocoronarico.

Lo studio ha evidenziato che la rivascolarizzazione precoce riduceva significativamente l'ischemia ricorrente (2 vs 20%, $p < 0.0001$); anche l'incidenza ad 1 anno dell'endpoint composito morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione miocardica risultava significativamente ridotto (9 vs 21%, $p = 0.0008$). La significatività statistica dei dati ad 1 anno era prevalentemente dovuta ad una riduzione del 70% delle nuove rivascolarizzazioni, anche se si notava un trend verso una riduzione di morte e nuovo infarto miocardico (7 vs 12% con $p = 0.07$ e odds ratio [OR] grezzo 0.59). Questi risultati erano mantenuti anche in quel 25% di pazienti inizialmente ricoverati in un ospedale senza Emodinamica e randomizzati ad una strategia invasiva. I risultati positivi non erano associati ad un aumento di complicanze emorragiche (1.6% in entrambi i gruppi) ed inoltre la durata dell'ospedalizzazione era significativamente minore nel gruppo trattato con strategia invasiva (7.1 vs 10.5 giorni, $p = 0.0001$).

Altri studi, come il SIAM-III e il CAPITAL AMI, hanno evidenziato un sinergismo tra trombolisi precoce e PTCA nelle prime 24 ore. Nel SIAM-III[56] i pazienti trattati con trombolisi sono stati randomizzati ad una strategia di trasferimento per coronarografia ed eventuale PTCA entro 6 ore dalla trombolisi o ad una strategia conservativa di coronarografia elettiva dopo circa 2 settimane.

In questo studio la strategia aggressiva è risultata superiore alla strategia conservativa, con una consistente riduzione dell'obiettivo combinato (morte, reinfarto, ischemia ricorrente o rivascolarizzazione del vaso target) dal 50.6 al 25.6% ($p = 0.001$) a 6 mesi. Il CAPITAL AMI[62] ha invece confrontato la sola trombolisi con tenecteplase con la trombolisi seguita dal trasferimento immediato per coronarografia ed eventuale PTCA. Anche in questo caso la strategia più aggressiva ha determinato una significativa riduzione dell'obiettivo combinato dal 21.4 all'8.1% ($p = 0.017$) a 30 giorni, sostanzialmente legato alla riduzione del reinfarto e dei nuovi ricoveri per angina instabile.

In attesa di evidenze definitive e sulla base dei dati disponibili, il panel ritiene che per i pazienti ad alto rischio devono essere create le condizioni per aumentare al massimo le probabilità di una riperfusione rapida, efficace e stabile; quelli trattati inizialmente con fibrinolisi per motivi organizzativi in un Centro *Spoke* dovranno essere prontamente e sistematicamente inviati al Centro *Hub* di riferimento, per poter essere sottoposti a coronarografia con eventuale PTCA, immediata o dilazionata a seconda dell'esito del trattamento fibrinolitico e delle condizioni cliniche del paziente.

Trattamenti preangioplastica primaria

Sotto il profilo razionale la combinazione tra la terapia farmacologica, praticabile ovunque con rapidità, e la PTCA può migliorare sensibilmente i risultati del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

le due strategie considerate singolarmente. Un valido trattamento antitrombotico prima della PTCA può infatti aumentare la quota di pazienti con un vaso pervio prima della procedura invasiva, riducendo pertanto il danno necrotico, e nello stesso tempo limitare l'incidenza dell'embolizzazione distale periprocedurale, migliorando quindi la riperfusione a livello tissutale. In questo modo il pretrattamento farmacologico può limitare i danni legati al ritardo dell'organizzazione della PTCA e migliorarne i risultati[63].

Alcuni farmaci sono stati utilizzati in previsione di una PTCA nella fase acuta dello STEMI, come l'eparina non frazionata, i fibrinolitici e gli antiaggreganti piastrinici (inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa, tienopiridine) da soli o in varie associazioni.

Ruolo dell'aspirina

L'efficacia dell'aspirina è stata ampiamente documentata in tutte le forme della cardiopatia ischemica. In modo particolare ampi studi come l'ISIS-2 ne hanno già da tempo documentato l'efficacia nello STEMI[64].

Il panel raccomanda la somministrazione di aspirina a tutti i pazienti con STEMI immediatamente al momento della prima osservazione. La dose consigliata nella fase acuta è di 160-325 mg per bocca seguita da 75-160 mg/die.

Ruolo della ticlopidina e del clopidogrel

La ticlopidina e il clopidogrel sono potenti farmaci antipiastrinici, inibitori dell'adenosina difosfato, utilizzati in combinazione con l'aspirina nei pazienti sottoposti a PTCA con impianto di stent. Attualmente il clopidogrel viene maggiormente utilizzato rispetto alla ticlopidina per la sua migliore farmacocinetica (la massima inibizione piastrinica viene raggiunta in poche ore) e la sua migliore tollerabilità[65].

Purtroppo i dati inerenti all'uso del clopidogrel durante PTCA per STEMI sono molto limitati. Lo studio CLARITY, il quale ha randomizzato più di 3000 pazienti trattati con fibrinolisi, ha dimostrato che l'aggiunta del clopidogrel alla trombolisi ed all'aspirina migliora la perfusione dell'arteria di necrosi e riduce le complicanze ischemiche[66].

In base ai dati disponibili e considerando che la quasi totalità delle PTCA primarie presuppone l'impianto di stent, il panel raccomanda la somministrazione di clopidogrel (dose di carico di 300-600 mg).

Ruolo dell'eparina

L'eparina viene correntemente somministrata durante PTCA primaria per ridurre le complicanze trombotiche periprocedurali.

In passato ne è stata valutata l'efficacia anche come trattamento facilitante la PTCA. Lo studio HEAP[67] ha randomizzato 584 pazienti con STEMI sottoposti a PTCA primaria ad un pretrattamento con un bolo ad alta dose (300 UI/kg) o bassa dose (fino a 5000 UI) di eparina. Prima della procedura, la perfusione nel vaso coronarico non differiva significativamente tra i due gruppi di pazienti (flusso TIMI 2 o 3 pari al 22 vs 21%, rispettivamente). Non sono state osservate differenze negli eventi clinici, mentre nei pazienti trattati con alte dosi di eparina è stato più frequente il ricorso a trasfusioni di sangue (10 vs 6%, p = 0.07).

In base ai dati disponibili il panel raccomanda il trattamento con eparina non frazionata in tutti i pazienti avviati a PTCA primaria, iniziandolo quanto prima possibile, ove non sussistano controindicazioni. La dose di eparina consigliata è di 60-70 UI/kg in bolo, non seguita dall'infusione, quando vengano somministrati inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa come l'abciximab.

Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa: ruolo dell'abciximab

Gli inibitori della GP IIb/IIIa, ampiamente studiati nel contesto dell'angioplastica e delle SCA-NSTE, sono già stati oggetto di numerosi studi anche nello STEMI. Nel RAPPORT, nel quale sono stati randomizzati 483 pazienti trattati con PTCA primaria con o senza abciximab, è stata osservata una riduzione della mortalità, del reinfarto e della nuova rivascolarizzazione urgente dell'arteria di necrosi (rivascolarizzazione del vaso target) a 30 giorni ed a 6 mesi con l'uso dell'abciximab[68]. Purtroppo nel RAPPORT, dove è stata utilizzata una dose elevata di eparina (bolo di 100 UI/kg ed infusione per 48 ore), questo vantaggio clinico è stato accompagnato da un incremento del rischio emorragico. Nello studio ISAR-2, dove sono stati randomizzati 401 pazienti alla PTCA primaria con stent ed abciximab rispetto alla PTCA primaria con stent senza abciximab, l'inibitore IIb/IIIa ha determinato un netto miglioramento di numerosi parametri angiografici e funzionali rispetto al placebo[69]. Di conseguenza l'incidenza di eventi combinati (morte, reinfarto e rivascolarizzazione del vaso target) ad 1 mese è stata sostanzialmente minore nei pazienti trattati con abciximab rispetto a quelli non trattati (5 vs 10.5%, p = 0.038). La medesima differenza, seppur non statisticamente significativa, si è osservata anche ad 1 anno. A questi studi iniziali ne sono seguiti altri, quali l'ADMIRAL, il quale ha randomizzato 300 pazienti con STEMI trattati con PTCA primaria e stenting al trattamento con abciximab o placebo[70]. Lo studio è stato particolarmente interessante in quanto prevedeva una somministrazione molto precoce dell'abciximab; infatti il 26% dei pazienti lo ha ricevuto prima di entrare in Emodinamica (nell'unità coronarica, nel Pronto Soccorso od in Ambulanza). Anche nell'ADMIRAL, il profilo di rischio della popolazione studiata non era elevato (circa il 90% dei pazienti in classe Killip 1, netta prevalenza di STEMI a sede non anteriore, esclusione dello shock cardiogeno). Tuttavia nell'ADMIRAL i pazienti trattati con abciximab hanno mostrato un miglior flusso pre-PTCA, un mag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

gior successo della procedura stessa ed una migliore funzione contrattile 6 mesi dopo la PTCA rispetto al placebo. Ad 1 mese, la mortalità dei soggetti trattati con abciximab è stata inferiore a quella dei pazienti trattati con il solo stent (3.3 vs 7.3%, p = 0.33) senza un incremento del rischio emorragico. Lo studio più ampio effettuato fino ad oggi sull'abciximab nella PTCA primaria è il CADILLAC il quale ha randomizzato 2082 pazienti a quattro diverse strategie terapeutiche: PTCA convenzionale con o senza abciximab e PTCA con stent con o senza abciximab[71]. Questo studio ha confermato la PTCA primaria con stent come la strategia di rivascolarizzazione più efficace nello STEMI, indipendentemente dall'utilizzo dell'abciximab. Tuttavia una sottoanalisi del CADILLAC ha mostrato che i pazienti trattati con abciximab hanno presentato rispetto al placebo una riduzione del 43% delle rivascolarizzazioni del vaso target (p = 0.02) e del 74% della trombosi subacuta (p = 0.01) a 30 giorni[72], ma senza effetti significativi sulla mortalità; questi risultati non sono stati confermati nel follow-up di 1 anno. Più di recente è stato pubblicato lo studio ACE, il quale ha valutato 400 pazienti con STEMI randomizzati a PTCA primaria con stent, con o senza abciximab somministrato immediatamente prima della procedura[73]. Lo studio è particolarmente interessante in quanto, contrariamente ai precedenti, ha arruolato una popolazione rappresentativa del mondo reale (nessun limite di età né clinico né anatomico, circa 10% dei pazienti con shock cardiogeno). Lo studio ACE ha dimostrato che l'abciximab riduce in modo significativo l'obiettivo composito di morte, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso target o ictus (4.5 vs 10.5%, p = 0.023) a 30 giorni. La maggior parte di questo beneficio è costituita da una riduzione del reinfarto. L'analisi multivariata ha attribuito all'abciximab un effetto protettivo indipendente.

In conclusione, tutti gli studi randomizzati sull'abciximab nella PTCA primaria hanno confermato, seppur con peso diverso, un effetto favorevole dell'inibitore nel breve periodo, ma che si riduce a distanza. Gran parte delle discrepanze tra gli studi nasce dal diverso profilo di rischio delle popolazioni studiate, con una netta prevalenza di soggetti a basso rischio, dalla somministrazione prevalentemente tardiva del farmaco, dal numero elevato di crossover e soprattutto dalla ridotte dimensioni degli studi, sufficienti per valutazioni angiografiche, ma non cliniche. Riguardo al primo punto emerge chiaramente dagli studi che l'efficacia dell'abciximab è direttamente correlata al profilo di rischio della popolazione trattata. Si aggiunga poi che nella valutazione dei risultati a distanza gioca un peso non trascurabile la diversa definizione dell'obiettivo composito utilizzata nei vari studi; infatti dove questo obiettivo è stato definito come morte e reinfarto o morte, reinfarto e rivascolarizzazione urgente del vaso target l'effetto dell'abciximab è stato molto favorevole, al contrario questa efficacia è scomparsa negli studi dove la rivascolarizzazione elettiva è stata considerata una delle componenti dell'obiettivo primario[74]. Proprio di recente la quasi contemporanea pubblicazione di alcune metanalisi sull'argomento ha consentito di chiarire ulteriormente il ruolo dell'abciximab nella PTCA primaria[75-77]. La metanalisi più recente e comprensiva coinvolge 3755 pazienti arruolati in 6 diversi studi randomizzati ed ha dimostrato che, dopo circa 6 mesi di follow-up, l'abciximab determina una riduzione della mortalità (OR 0.70, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.50-0.97), della rivascolarizzazione del vaso target (OR 0.79, IC 95% 0.65-0.96) e degli eventi cardiaci maggiori (OR 0.76, IC 95% 0.65-0.90) rispetto al controllo (Tab. I). Questo effetto favorevole sulla rivascolarizzazione del vaso target e sugli eventi maggiori prevale nei pazienti trattati con stent, mentre è limitato nei soggetti trattati con la sola PTCA convenzionale. La stessa metanalisi conferma un maggior rischio emorragico con l'abciximab (OR 1.39, IC 95% 1.03-1.87), ma sostanzialmente limitato ai soli studi dove è stata impiegata una dose elevata di eparina (100 UI/kg seguita dall'infusione). Un altro aspetto molto importante chiarito dalla metanalisi è rappresentato dalla tempo-dipendenza degli effetti dell'abciximab o degli altri inibitori. Già nello studio ADMIRAL era evidente che tanto più precoce era il trattamento con abciximab tanto maggiore il beneficio ottenuto sia in termini di flusso TIMI pre-PTCA sia di minori eventi a distanza. Questo concetto è stato confermato ed enfatizzato dalla metanalisi

Tabella I. Efficacia e sicurezza dell'abciximab nell'angioplastica primaria. Follow-up medio di 5.5 mesi.

Eventi al follow-up	Abciximab (n=1887)	Controllo (n=1868)	OR (IC 95%)	p
Mortalità	3.4%	4.9%	0.70 (0.50-0.97)	0.03
Reinfarto	2.5%	3.0%	0.85 (0.57-1.25)	0.41
TVR	11.8%	14.4%	0.79 (0.65-0.96)	0.02
MACE	17%	21.1%	0.76 (0.65-0.90)	0.001
Emorragie maggiori	5.9%	4.3%	1.39 (1.03-1.87)	0.03
Eparina 70 UI/kg	4.3%	3.4%	1.22 (0.85-1.73)	0.28
Eparina 100 UI/kg	16.6%	9.5%	1.89 (1.10-3.28)	0.02

IC = intervallo di confidenza; MACE = eventi cardiaci avversi maggiori; OR = odds ratio; TVR = rivascolarizzazione del vaso target. Da de Queiroz Fernandes Araujo et al.[75], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

di Montalescot et al.[77] nella quale sono stati valutati 931 pazienti con STEMI arruolati in 6 studi randomizzati dove è stato confrontato il trattamento precoce (prima del trasferimento per la PTCA) con inibitori IIb/IIIa con quello tardivo (durante la PTCA). La metanalisi segnala un significativo incremento del flusso TIMI 2-3 pre-PTCA (OR 1.69, IC 95% 1.28-2.22) con il trattamento precoce, cui consegue una riduzione non significativa del 28% della mortalità (3.4 vs 4.7%).

Contrariamente all'abciximab, il ruolo degli altri inibitori non anticorpali del recettore IIb/IIIa nella PTCA primaria è meno chiaro vista la carenza di studi di ampie dimensioni. In particolare l'eptifibatide è stata studiata in piccoli studi prevalentemente angiografici nei quali ha dimostrato una buona efficacia nel determinare un miglior flusso TIMI pre-PTCA quando somministrata prima della PTCA primaria[78]. Analogamente il tirofiban, un'altra piccola molecola non anticorpale, è stato valutato nei pazienti sottoposti a PTCA primaria in alcuni studi quali il TIGER-PA ed il più ampio On-TIME[79,80]. In questi studi il tirofiban (bolo di 10 mg/kg in 3 min, seguito dall'infusione di 0.15 mg/kg/min per 24 ore), ha determinato un miglior flusso TIMI pre-PTCA soprattutto quando somministrato precocemente.

Il panel ritiene che in base ai dati disponibili il trattamento con abciximab è indicato in tutti i pazienti avviati a PTCA primaria secondo l'algoritmo decisionale precisato in altra parte del documento, soprattutto in quelli a rischio non basso, iniziando il trattamento quanto prima possibile. La dose di eparina da associare è di 70 UI/kg in bolo non seguita dall'infusione.

Il ruolo degli altri farmaci inibitori della GP IIb/IIIa (tirofiban ed eptifibatide) non è ancora definito visti i limitati dati disponibili.

I trombolitici, assenza di dati sulla facilitazione: studi in corso

Lo studio randomizzato PACT[81] ha confrontato la PTCA primaria convenzionale con una strategia di fibrinolisi a dosaggio ridotto seguita immediatamente dalla PTCA (una sorta di PTCA di salvataggio "programmata"). Lo studio, pur non raggiungendo l'obiettivo primario rappresentato dal miglioramento della funzione ventricolare sinistra predimissione con la facilitazione, ha dimostrato che la presenza di un flusso TIMI 3 prima della PTCA, più frequente nei casi pretrattati con fibrinolitico, si associa ad un miglioramento della funzione sistolica.

Altri piccoli studi randomizzati avevano confrontato la PTCA primaria con una strategia di trombolisi seguita da trasferimento immediato e da PTCA in caso di persistenza di flusso TIMI 0-1, confermando il più frequente riscontro di flusso TIMI 3 nell'arteria responsabile dell'infarto dei soggetti sottoposti a trombolisi, senza incrementi significativi delle complicanze emorragiche[82]. Per quanto l'uso sinergico delle due terapie di riperfusione sia concettualmente attraente, manca però un grande studio randomizzato che confermi con dati di outcome clinico queste preliminari osservazioni su endpoint surrogati o angiografici.

Attualmente è stato sospeso lo studio ASSENT-4 nel quale avrebbero dovuto essere randomizzati 4000 pazienti con STEMI con tempo stimato pre-PTCA > 60 min indirizzandoli a PTCA primaria preceduta da aspirina ed eparina e con uso facoltativo di inibitori della GP IIb/IIIa oppure ad aspirina e tenecteplase seguiti da PTCA senza uso di inibitori della GP IIb/IIIa. In attesa di conoscere ed approfondire l'analisi dei motivi della sospensione dello studio, come già sottolineato in altra parte del documento, non vi sono elementi per considerare il ruolo attuale della trombolisi come sufficiente terapia di facilitazione, cioè di una terapia che migliora i risultati della PTCA primaria.

Il panel ritiene che le evidenze attualmente disponibili non consentano di definire il ruolo della trombolisi nella facilitazione della PTCA nello STEMI.

La combo-terapia, assenza di dati: studi in corso

La strategia completa di PTCA facilitata (combinazione di trombolisi ed inibitori IIb/IIIa seguiti dalla PTCA) sostenuta dai più robusti presupposti fisiopatologici, non ha per ora confermato le aspettative. Sebbene nello studio SPEED[83] e nel TIMI 14[84] i pazienti trattati con abciximab e mezza dose di fibrinolitico ed avviati alla PTCA precoce (circa 60 min dalla trombolisi) abbiano mostrato la tendenza ad una minor incidenza di eventi cardiaci a 30 giorni senza un incremento significativo delle complicanze emorragiche, nel recente studio randomizzato BRAVE la combinazione di reteplase ed abciximab non ha determinato né una riduzione dell'area infartuale né degli eventi cardiaci[85]. In questo studio la combo-terapia ha consentito di ottenere un flusso TIMI 3 pre-PTCA in un numero sostanzialmente superiore di pazienti (40 vs 18%, $p < 0.001$), ma al prezzo di un netto incremento delle complicanze emorragiche. Questi dati confermano l'esperienza degli ampi studi GUSTO-V ed ASSENT-3, dove la combo-terapia non aveva dimostrato vantaggi sostanziali rispetto alla trombolisi tradizionale anche in un contesto clinico conservativo[86,87]. Attualmente l'efficacia della PTCA facilitata dalla combo-terapia è in fase di valutazione in alcuni ampi studi randomizzati.

Il FINESSE è uno studio randomizzato, policentrico, doppio cieco che sta arruolando 3000 pazienti con STEMI sottoposti a PTCA primaria o facilitata con tre diverse strategie di trattamento (abciximab precoce da solo, abciximab precoce con mezza dose di reteplase, o abciximab al momento della PTCA). Lo studio CARESS è uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico, che sta arruolando 2000 pazienti con STEMI in ospedali privi di capacità interventistiche. I pazienti so-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

no randomizzati ad abciximab e mezza dose di reteplase e trasferiti per la PTCA immediata oppure sono trattati con la medesima combo-terapia, ma trasferiti solo per la PTCA di salvataggio.

Il panel ritiene che, fino al completamento degli studi randomizzati sulla facilitazione con la combo-terapia della PTCA, questa strategia non sia raccomandabile poiché a fronte di un'efficacia controversa vi è un profilo di sicurezza non soddisfacente, soprattutto nei pazienti anziani.

Uso della rete nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Poiché la prognosi a breve e lungo termine di alcuni sottogruppi delle SCA-NSTE è negativa[88] è ragionevole che questi pazienti, se accolti da strutture prive di Emodinamica interventistica, siano da considerare candidati al trasferimento mediante l'uso della rete interospedaliera, per essere sottoposti a coronarografia ed eventuale trattamento interventistico con PTCA.

Non esistono in Italia dati epidemiologici certi sulle SCA-NSTE. Dai dati di un registro della sezione Lombardia dell'ANMCO si può notare come nell'anno 2000 nella sola Regione Lombardia vi siano stati ben 12 109 ricoveri con diagnosi finale di SCA-NSTE[89].

Nell'Euro Heart Survey ACS condotto in 103 ospedali di 25 paesi le SCA-NSTE rappresentavano il 51.2% di tutte le 10 484 sindromi coronariche acute prese in considerazione. Tale studio ha mostrato inoltre una mortalità intraospedaliera, a 30 giorni e a 6 mesi rispettivamente del 2.4, 3.5 e 12% nei pazienti con SCA-NSTE[90].

Da questi dati appare come questa patologia abbia dimensioni rilevanti e sia capace di avere un forte impatto sulla struttura di reti integrate che si va creando nel nostro paese. Appare inoltre ovvio che l'eterogeneità delle condizioni cliniche raggruppate nelle SCA-NSTE rende necessaria un'adeguata stratificazione per ottimizzare l'impiego delle risorse umane, economiche e terapeutiche disponibili.

Una metanalisi di 5 studi effettuata da Bavry et al.[91] evidenzia come una terapia aggressiva (inibitori GP IIb/IIIa + PTCA con stent) rispetto ad una terapia conservativa riduca la mortalità e l'endpoint combinato morte e infarto miocardico acuto nei pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e troponina positiva.

La metanalisi conferma i risultati degli studi randomizzati più importanti come il TACTICS-TIMI 18[92], il PURSUIT[93] e il TARGET[94] che hanno dimostrato la superiorità dell'interventistica accompagnata all'uso degli inibitori GP IIb/IIIa in pazienti con incremento della troponina ed alterazioni del tratto ST.

Rimane il problema di verificare se i criteri di rischio usati negli studi menzionati siano adatti a guidare una strategia di rete.

Il TIMI risk score proposto da Antman et al.[95] nel 2000 prende in considerazione 7 variabili che possono essere valutate alla presentazione del paziente. Tali variabili sono: l'età > 65 anni, minimo tre fattori di rischio per malattia cardiovascolare, una documentata pregressa stenosi coronarica > 50%, una deviazione del tratto ST all'ECG di presentazione, severa sintomatologia anginosa, uso di aspirina negli ultimi 7 giorni ed elevati marker sierici di necrosi miocardica. Anche applicando, come suggerito dagli stessi investigatori del gruppo TIMI, il cut-off di uno score di 4, una gran parte dei pazienti con SCA-NSTE sarebbe da considerare ad alto rischio e da indirizzare ad interventistica in una strategia di rete, richiedendo così un gran numero di trasferimenti che la nostra attuale rete ospedaliera non può gestire: nel BLITZ-2 infatti il 64.6% dei pazienti aveva un TIMI risk score compreso tra 4 e 7[96].

Analogamente i criteri di alto rischio suggeriti dalle linee guida dell'ESC (angina o ischemia ricorrente, angina postinfartuale precoce, incremento della troponina, instabilità emodinamica, aritmie ventricolari maggiori, diabete mellito, ECG non interpretabile) applicati alla popolazione del BLITZ-2, identificavano un sottogruppo molto numeroso che comprendeva più dell'80% della popolazione totale della *survey*.

Appare quindi chiaro che criteri di stratificazione come questi fin qui proposti sono troppo estensivi per essere la base di una strategia di trasferimento interospedaliero per interventistica, sia pure dilazionabile a 48 ore.

Un secondo importante rilievo è che nello stesso BLITZ-2 il trasferimento mediante la rete interospedaliera era attuato in modo sostanzialmente indipendente dal profilo di rischio dei pazienti. Nello studio veniva inviato dai Centri senza Emodinamica ai Centri *Hub* circa il 35% dei pazienti. I pazienti con TIMI risk score molto alto (tra 5 e 7) ad esempio rappresentavano il 38% della popolazione accolta in ospedali senza disponibilità di una Emodinamica interventistica: di questi solo il 32% veniva trasferito per coronarografia. Sempre del 32% erano i pazienti trasferiti che si presentavano a Centri senza Emodinamica con sottoslivellamento del tratto ST e marker positivi; dei pazienti con queste caratteristiche che venivano trasferiti il 60% aveva un'età < 75 anni.

Anche il sottogruppo che includeva i tre criteri considerati predittori maggiori di instabilità (positività dei marker, sottoslivellamento del tratto ST e diabete) veniva trasferito per studio coronarografico solo nel 27% dei casi. Curiosamente questo sottogruppo veniva inviato ai Centri *Hub* significativamente meno spesso rispetto alla restante popolazione.

Va sottolineato inoltre come l'impiego degli inibitori della GP IIb/IIIa, cioè dei farmaci che garantiscono l'efficacia della strategia interventistica, raccomandati dalle linee guida cardiologiche, era nel BLITZ-2 limitato al 49% dei pazienti sottoposti a PTCA.

È quindi evidente che una consistente minoranza dei pazienti con SCA-NSTE viene in Italia trattata con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

interventistica mediante l'uso della rete, ma con criteri di selezione errati che tendono ad escludere dal trattamento proprio la fascia ad alto rischio e con terapie discordanti da quelle prescritte dalle linee guida cardiologiche. Alcuni dati in controtendenza, come quelli dello studio ICTUS[97] o come una recentissima sottoanalisi dallo studio GRACE[98], sottolineano per altri versi la stessa necessità di sviluppare strategie di stratificazione precoce dei pazienti, specifiche per la limitata disponibilità di risorse di rete nel nostro paese. Appare qui evidente il ruolo centrale delle strutture cardiologiche *Spoke* che dovranno stratificare il rischio dei pazienti con SCA-NSTE, indirizzando quelli a rischio più alto verso i Centri *Hub* per una coronarografia.

Vi sono indubbiamente alcuni sottogruppi ai quali è eticamente difficile negare la priorità di un approccio invasivo precoce.

Le linee guida ESC suggeriscono un'indicazione prioritaria in emergenza alla coronarografia in caso di instabilità emodinamica o elettrica.

Nel BLITZ-2 l'età avanzata e l'insufficienza ventricolare sinistra (classe Killip > 1) sono risultati predittori indipendenti di morte, infarto o riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta nei successivi 30 giorni. Ad analoghe conclusioni sono arrivati anche altri studi come il già citato PURSUIT, il TACTICS e la stessa *survey* dell'ESC. In particolare i dati dello studio TACTICS-TIMI 18 evidenziano che praticamente tutto il vantaggio dell'approccio invasivo è concentrato nei pazienti di età > 75 anni, mentre ogni beneficio scompare completamente nei pazienti di età più giovane[99]. In questo studio per evitare un evento (morte o infarto miocardico non fatale) occorreva trattare 250 pazienti sotto i 65 anni, 21 sopra i 65 anni e solo 9 pazienti oltre i 75 anni. Va segnalato comunque che questo risultato, per quanto eclatante, è frutto di una sottoanalisi e non di uno studio prospettico dedicato. Sarà necessario, in future *surveys*, indagare in modo approfondito le patologie coesistenti nei pazienti in età avanzata ed avere conferma dai registri del vantaggio di un atteggiamento precocemente aggressivo negli anziani anche nel mondo reale.

Nella *survey* dell'ESC la mortalità a 30 giorni è risultata 9 volte superiore nei pazienti con scompenso cardiaco rispetto a quelli con sindrome coronarica acuta ma senza scompenso cardiaco[100]. È importante ricordare che proprio nello studio BLITZ-2 la presenza di scompenso cardiaco e l'età avanzata risultavano associati, invece, ad un significativo minore utilizzo della strategia invasiva.

Diabete mellito, sottoslivellamento del tratto ST all'ECG di presentazione e positività della troponina sono tre variabili di rischio ben consolidate nella letteratura sulle SCA-NSTE. Nel BLITZ-2 la coesistenza delle tre variabili identificava una popolazione pari al 12% dell'intero gruppo, gravata da un'incidenza di eventi combinati a 30 giorni (morte, scompenso, eventi ischemici miocardici) del 17%.

Sulla base di queste considerazioni il panel suggerisce di usare come criteri di priorità per una strategia di trasferimento in rete delle SCA-NSTE entro 48 ore:
1) la presenza di scompenso cardiaco,
2) la presenza di aritmie ventricolari maggiori,
3) l'età avanzata (> 75 anni),
4) l'associazione tra positività della troponina, sottoslivellamento del tratto ST e diabete,
5) un TIMI risk score ≥ 5.

Il panel raccomanda inoltre di utilizzare nei pazienti trasferiti per coronarografia tutti i farmaci raccomandati dalle linee guida ed in particolare gli inibitori della GP IIb/IIIa.

Il reale impatto sugli esiti clinici globali di questa modalità di selezione dovrà essere valutato nei registri.

Bibliografia

1. Faxon D, Lenfant C. Timing is everything: motivating patients to call 9-1-1 at onset of acute myocardial infarction. Circulation 2001; 104: 1210-1.
2. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 7: The era of reperfusion. Section 1: acute coronary syndromes (acute myocardial infarction). The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 2000; 102 (Suppl): I172-I203.
3. 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.
4. Canto JG, Rogers WJ, Bowlby LJ, French WJ, Pearce DJ, Weaver WD. The prehospital electrocardiogram in acute myocardial infarction: is its full potential being realized? National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 498-505.
5. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.
6. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al, on behalf of the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. Circulation 2003; 108: 2851-6.
7. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-402.
9. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. JAMA 1993; 270: 1211-6.
10. Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. (letter) Lancet 1992; 340: 1297.
11. Gersh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage: results of clinical trials and the animal paradigm

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

- paradoxic or predictable? Circulation 1993; 88: 296-306.
12. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, et al. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-1 Investigators. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1646-55.
13. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1246-51.
14. Chareonthaitawee P, Gibbons RJ, Roberts RS, Christian TF, Burns R, Yusuf S, for the CORE Investigators (Collaborative Organisation for RheothRx Evaluation). The impact of time to thrombolytic treatment on outcome in patients with acute myocardial infarction. Heart 2000; 84: 142-8.
15. 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.
16. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 1615-22.
17. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. Eur Heart J 2004; 25: 1009-13.
18. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. Circulation 2004; 109: 1223-5.
19. Liem AL, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F. Influence of treatment delay on infarct size and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 629-33.
20. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. JAMA 2000; 283: 2941-7.
21. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1312-9.
22. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. Circulation 1999; 100: 14-20.
23. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23: 550-7.
24. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. Am J Cardiol 2002; 89: 1248-52.
25. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 991-7.
26. 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.
27. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of 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: 28-66.
28. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, for the PCAT (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow-up and analysis of individual patient data from randomized trials. Am Heart J 2003; 145: 47-57.
29. 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.
30. 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.
31. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al, for the SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. JAMA 2001; 285: 190-2.
32. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999; 341: 625-34.
33. Brodie BR, Stuckey TD, Muncy DB, et al. Importance of time-to-reperfusion in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention. Am Heart J 2003; 145: 708-15.
34. Schroder R, Zeymer U, Wegscheider K, Neuhaus KL. Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 min after start of streptokinase in acute myocardial infarction. A substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 study. Eur Heart J 1999; 20: 1563-71.
35. Schroder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schroder R. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 358: 1479-86.
36. Anderson RD, White HD, Ohman EM, et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO-III trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Am Heart J 2002; 144: 81-8.
37. Steg PG, Francois L, Iung B, et al. Long-term clinical outcomes after rescue angioplasty are not different from those of successful thrombolysis for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2005; 26: 1831-7.
38. Steffenino G, Santoro GM, Maras P, et al, for the MISTRAL Investigators. In-hospital and one-year outcomes of patients with high-risk acute myocardial infarction treated with

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

thrombolysis or primary coronary angioplasty. Ital Heart J 2004; 5: 136-45.
39. Olivari Z, Di Pede F, Giujusa T, et al. Epidemiologia ospedaliera e caratteristiche di presentazione dell'infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato: dati dal registro VENERE. (abstr) Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 5): 136S.
40. Menon V, Hochman JS, Stebbins A, et al. Lack of progress in cardiogenic shock: lessons from the GUSTO trials. Eur Heart J 2000; 21: 1928-36.
41. Barron HV, Every NR, Parsons LS, et al, for the Investigators in National Registry of Myocardial Infarction 2. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. Am Heart J 2001; 141: 933-9.
42. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al, for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004; 109: 494-9.
43. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995; 91: 1659-68.
44. Fresco C, Carinci F, Maggioni AP, et al. Very early assessment of risk for in-hospital death among 11 483 patients with acute myocardial infarction. GISSI Investigators. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): 1058-64.
45. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation 2000; 102: 2031-7.
46. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. Lancet 2001; 358: 1571-5.
47. Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, et al. Severity of heart failure, treatments, and outcomes after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2004; 25: 1702-10.
48. 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.
49. Mauri F, Franzosi MG, Maggioni PA, Santoro E, Santoro L. Clinical value of 12-lead electrocardiography to predict the long-term prognosis of GISSI-1 patients. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1594-600.
50. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1621-8.
51. Kent DM, Schmid CH, Lau J, Selker HP. Is primary angioplasty for some as good as primary angioplasty for all? J Gen Intern Med 2002; 17: 887-94.
52. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. N Engl J Med 1989; 320: 618-27.
53. Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. Circulation 1995; 91: 476-85.
54. Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. Lancet 1988; 1: 197-203.
55. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). Circulation 1999; 100: 1016-30.
56. Scheller B, Hennen B, Hammer B, for the SIAM-III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 634-41.
57. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 7-16.
58. O'Neill WW. "Watchful waiting" after thrombolysis: it's time for a re-evaluation. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 17-9.
59. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Gimeno F, et al. Safety of coronary stenting early after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: one- and six-month clinical and angiographic evolution. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 55: 467-76.
60. Matetzky S, Freimark D, Chouraqui P, et al. The distinction between coronary and myocardial reperfusion after thrombolytic therapy by clinical markers of reperfusion. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1326-30.
61. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al, for the GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatia Isquemica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1045-53.
62. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 417-24.
63. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? JAMA 2005; 293: 979-86.
64. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-60.
65. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 9-14.
66. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89.
67. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomized trial. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 600-4.
68. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Circulation 1998; 98: 734-41.
69. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 915-21.
70. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL (Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up) Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1895-903.
71. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957-66.
72. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, et al, for the CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. Circulation 2003; 108: 1316-23.
73. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1879-85.
74. Montalescot G, Andersen HR, Antoniucci D, et al. Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction. Heart 2004; 90: e37.
75. de Queiroz Fernandes Araujo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, Filho MW, De Paola AA. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Am Heart J 2004; 148: 937-43.
76. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. Am Heart J 2004; 147: 457-62.
77. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2004; 292: 362-6.
78. Cutlip DE, Cove CJ, Irons D, et al. Emergency room administration of eptifibatide before primary angioplasty for ST elevation acute myocardial infarction and its effect on baseline coronary flow and procedure outcomes. Am J Cardiol 2001; 88: 62-4.
79. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room Before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. Circulation 2003; 107: 1497-501.
80. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, et al, for the On-TIME Study Group. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME) trial. Eur Heart J 2004; 25: 837-46.
81. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. 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. PACT Investigators. Plasminogen-Activator Angioplasty Compatibility Trial. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1954-62.
82. Vermeer F, Oude Ophuis AJM, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. Heart 1999; 82: 426-31.
83. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2788-94.
84. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. Circulation 2000; 101: 239-43.
85. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al, for the BRAVE (Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 947-54.
86. Topol EJ, for the GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO-V randomised trial. Lancet 2001; 357: 1905-14.
87. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 358: 605-13.
88. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. Circulation 2000; 101: 2557-67.
89. De Servi S, Piva R, Scherillo M. Invasive treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: strategies and organization. In: Review on acute coronary syndromes (ACS) without persistent ST-segment elevation. Napoli: Mediserve, 2002: 31.
90. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23: 1190-201.
91. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, et al. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. Am J Cardiol 2004; 93: 830-5.
92. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of the early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
93. The PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Unsing Integrilin Therapy) Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436-43.
94. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial) Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.14.6.194 Mon, 29 Apr 2024, 13:45:24

IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 1888-94.
95. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-42.
96. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. Eur Heart J, in press.
97. de Winter RJ, Windhausen F, Comel JH, et al, for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 353: 1095-104.
98. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, et al, for the GRACE Investigators. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. BMJ 2005; 330: 441.
99. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2004; 141: 186-95.
100. Haim MD, Battler A, Behar S, et al. Acute coronary syndromes complicated by symptomatic and asymptomatic heart failure: does current treatment comply with guidelines? Am Heart J 2004; 147: 859-64.