- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

Esperienza iniziale sull'impiego di ReoPro nell'angioplastica coronarica ad alto rischio in Italia: Registro Italiano sulle Condizioni d'uso di ReoPro Durante Angioplastica (R.I.CO.R.D.A.)

Ignazio Simonetti, Michela Gallopin, Silvio Klugmann*, Gian Franco Gensini, per i Partecipanti al Registro R.I.CO.R.D.A.

*Istituto di Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze, *Centro Cardiologico "De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

Key words:
Coronary angioplasty; Platelets; Unstable angina; Acute myocardial infarction; Abciximab.

Background. **The R.I.CO.R.D.A. Registry was created with the aim of monitoring early Italian experience on the use of abciximab (ReoPro) in the setting of high-risk coronary angioplasty (PTCA). Indication for enrollment included abciximab administration either on an elective basis (i.e. preprocedural or planned) or as bailout for complicated PTCA (i.e. intraprocedural, as a rescue treatment).**

Methods. **From June 1996 to January 1998, 359 patients undergoing PTCA on 443 lesions were enrolled in 24 Italian catheterization laboratories. In 91/359 patients (25%) abciximab was administered as bailout, and in the remaining cases on an elective basis as a pre-PTCA treatment.**

Results. **The incidence of death, coronary artery bypass grafting, Q wave and large non-Q wave myocardial infarction, small non-Q wave myocardial infarction and recurrent ischemia in the elective group were 1.9, 1.9, 2.6, 6.7 and 3.4%, respectively. In the bailout group corresponding figures were 4.4 (p = NS), 3.3 (p = NS), 16.5 (p < 0.01), 16.5 (p < 0.01) and 12.1% (p < 0.01), respectively. The heparin dose during PTCA was quite variable, particularly in the very early stages. Overall, 46% of patients received a heparin dose of ≤ 5000 IU, and the remaining a higher dose, more often 10 000 IU. The latter group showed a significantly higher incidence of bleeding complications (25 vs 10%, p < 0.01). The incidence of bleeding was almost double in patients treated with bailout abciximab as compared with the elective group (29 vs 15%, p < 0.01), according to the higher heparin dose administered (9253 ± 3341 vs 6649 ± 3156 IU, p < 0.01). Overall, the incidence of red blood cell transfusions was 5.8%.**

Conclusions. **The results of this Registry shed light on the actual use of abciximab in the setting of high-risk PTCA in Italy. The incidence of cardiac events and bleeding complications in the group of patients treated on an elective basis is comparable to that reported in the main large-scale international trials. The bailout abciximab group showed a higher incidence of both cardiac events and bleeding complications.**

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (1): 88-96)

Ricevuto l'1 aprile 1999; nuova stesura il 15 ottobre 1999; accettato il 16 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Ignazio Simonetti

Istituto di Clinica Medica Generale e Cardiologia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze

Introduzione

L'avvento di abciximab (ReoPro, Centocor-Lilly, Indianapolis, IN, USA), anticorpo monoclonale chimerico umano-murino anti subunità β_3 del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa, ha introdotto una nuova e potente arma a disposizione del cardiologo interventista per il contenimento dell'incidenza delle complicanze ischemiche acute correlate all'angioplastica coronarica (PTCA), imponendosi quale importante complemento farmacologico inteso a limitare gli effetti del traumatismo della parete vasale indotto dalla dilatazione meccanica mediante catetere a palloncino. L'efficacia di abciximab è stata estesamente valutata in vari trial clinici, coprendo l'intero spettro delle indicazioni alla PTCA, con o senza impianto di stent. Gli studi EPIC[1], EPILOG[2], CAPTURE[3], EPISTENT[4] e RAPPORT[5] hanno dimostrato che il trattamento con abciximab riduce in maniera estremamente significativa le complicanze intra e periprocedurali della PTCA (morte, infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione urgente), con un vantaggio tanto maggiore quanto più elevato è il rischio della procedura e l'instabilità clinica del paziente. Per contro, il trattamento con abciximab comporta un aumento dei costi della procedura ed un incremento del rischio di sanguinamento, soprattutto quando associato alla terapia eparinica a dose standard[1,2]. Pertanto, nell'ottica di un rapporto costo/beneficio favorevole, risulta opportuno l'impiego del farmaco nei casi in cui è possibile

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

prevedere un maggior vantaggio, quali l'infarto miocardico acuto, l'angina instabile e le PTCA complesse per quadro angiografico. Inoltre, ad onta dei protocolli adottati nei vari trial, che prevedono l'impiego di abciximab come pretrattamento alla PTCA proprio nell'ottica della prevenzione delle complicanze ischemiche della procedura, sono sempre più frequenti in letteratura le segnalazioni dell'impiego del farmaco in *bailout* quale trattamento di complicanze tecniche sopravvenute nel corso della PTCA[6,7].

Stante queste considerazioni, si è inteso promuovere un Registro italiano che avesse lo scopo di monitorizzare l'iniziale impiego di abciximab in corso di PTCA nel nostro paese, circoscrivendone l'indicazione alle situazioni ad elevato rischio procedurale ed includendo anche quei casi in cui il farmaco veniva somministrato in *bailout*, cioè nel corso della procedura, a causa di complicanze insorte nello svolgimento di questa, anziché profilatticamente prima dell'inizio dell'angioplastica. Al tempo stesso, il Registro avrebbe riportato la curva di apprendimento dei laboratori di emodinamica italiani relativamente agli aspetti legati alla maneggevolezza del farmaco ed al contenimento dell'aumentato rischio emorragico connesso al suo impiego.

Materiali e metodi

Ventiquattro centri di emodinamica italiani (vedi Appendice) hanno attivamente partecipato al Registro, arruolando pazienti trattati con abciximab e sottoposti a PTCA, giudicata ad alto rischio secondo una triplice serie di criteri di ordine clinico, anatomico o tecnico (Tab. I).

Tabella I. Indicazioni all'impiego di ReoPro suggerite dal Registro per angioplastica coronarica (PTCA) ad alto rischio.

A.	*Indicazioni cliniche*
	Ischemia acuta
	Angina instabile
	Infarto miocardico acuto o in evoluzione
	Condizioni di accompagnamento
	Diabete mellito
	Frazione di eiezione < 40%
B.	*Indicazioni anatomiche*
	Evidenza di trombosi intracoronarica
	Lesioni coronariche tipo C
	Flusso coronarico marcatamente ridotto (TIMI 0-2)
	PTCA multivasale
	Lesioni coronariche estese
	PTCA su *last remaining vessel*
	Lesioni del corpo di graft venosi
C.	*Indicazioni tecniche*
	Dissezioni coronariche non trattate con impianto di stent
	Impianto di stent nelle situazioni di:
	- stent multipli (lunghezza complessiva ≥ 40 mm)
	- rilascio non ottimale
	- impianto per dissezione od occlusione acuta
	- marcata aterosclerosi coronarica adiacente allo stent
	- stent in vasi di calibro ≤ 2.5 mm

Sul piano clinico, è stata data importanza soprattutto alle sindromi coronariche acute, quali angina instabile ed infarto miocardico, con due condizioni accessorie, definite di accompagnamento, rappresentate dal diabete mellito e dalla disfunzione ventricolare sinistra. Sul piano anatomico, sono stati considerati essenzialmente i criteri di rischio elencati dalla Task Force congiunta American Heart Association-American College of Cardiology, mentre sul piano tecnico sono state evidenziate alcune situazioni procedurali a potenziale rischio di occlusione acuta o trombosi[8-13]. Tali criteri hanno rappresentato le indicazioni guida che giustificavano l'impiego del farmaco.

La dose di abciximab consigliata era quella standard di 0.25 mg/kg bolo seguito da un'infusione e.v. alla dose di 10 µg/min per 12 ore[1]. Gli operatori avevano l'obbligo di raccogliere informazioni sul dosaggio effettivamente somministrato, sui motivi dell'eventuale riduzione di questo rispetto alla dose standard e sulla terapia farmacologica somministrata in concomitanza, con particolare riferimento ai farmaci ad effetto sul sistema emocoagulativo. Oltre a questi, sono stati raccolti dati relativi alla presentazione clinica del paziente, all'anatomia coronarica, alla sede e tipo di lesione/i trattata/e, all'indicazione all'impiego del farmaco, al tipo di procedura eseguita ed al suo esito, all'impianto di stent ed alle complicanze intra e periprocedurali. Tra queste, particolare attenzione veniva posta a: morte, necessità di bypass aortocoronarico d'urgenza, infarto, piastrinopenia e complicanze di ordine emorragico, distinte in maggiori o minori a seconda della necessità di trasfusioni o della sede (pericardio, retroperitoneo).

I dati contenuti nelle schede paziente sono stati inseriti su personal computer in un database dedicato, da cui sono stati estratti i fogli di calcolo Excel per l'elaborazione dei risultati. Il confronto fra gruppi è stato effettuato mediante l'analisi della varianza con ANOVA. Il confronto fra proporzioni è stato effettuato mediante il test del χ^2. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Casistica. Dal giugno 1996 al gennaio 1998 sono stati raccolti i dati clinici e procedurali di 359 pazienti da parte di 24 centri di emodinamica, con una media di 15 ± 12 pazienti per centro (range 1-44). Di questi, 282 erano uomini (79%) e 77 donne (21%). L'età media dei soggetti era 61 ± 11 anni (range 29-87 anni). Nell'ambito dei fattori di rischio cardiovascolare, i più rappresentati erano l'ipertensione arteriosa, la familiarità ed il fumo (Tab. II).

All'anamnesi, 136 pazienti avevano avuto un infarto miocardico (38%), 45 (13%) un precedente intervento di bypass aortocoronarico e 67 (19%) una precedente PTCA, nel 67% dei casi con impianto di stent; 240 pazienti (67%) avevano angina da meno di 3 mesi, prevalentemente in III e IV classe CCS (29 e 38%, rispettivamente).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

Tabella II. Incidenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare e di aterosclerosi multidistrettuale.

	N.	%
Familiarità (età < 55 anni)	119	33
Ipertensione	182	51
Diabete insulino-dipendente	8	2
Diabete non insulino-dipendente	54	15
Fumatori	121	34
Ex-fumatori	100	2
Eventi cerebrovascolari	8	2
Vasculopatia periferica	37	10

Per quanto riguarda la presentazione clinica al momento della PTCA, 245 pazienti erano stati riferiti in corso di sindrome coronarica acuta, quale angina instabile (144 casi) o infarto miocardico (101 casi); i restanti 114 pazienti presentavano angina da sforzo, prevalentemente a basso carico.

Alla coronarografia, il 52% dei pazienti presentava malattia coronarica monovasale, il 31% malattia bivasale ed il 17% malattia trivasale.

Indicazioni e modalità di impiego di abciximab. Il Registro ha incluso pazienti sottoposti a PTCA considerata ad alto rischio sulla base di criteri di ordine clinico, angiografico e tecnico. Sul piano clinico, 144 pazienti (40%) sono stati trattati per angina instabile, mentre 101 pazienti (28%) presentavano un infarto miocardico acuto o in evoluzione. Diabete mellito e ridotta funzione ventricolare sinistra sono stati segnalati quali condizioni cliniche di accompagnamento rilevanti per l'indicazione all'uso di abciximab rispettivamente in 11 (3%) e 28 (8%) pazienti.

Sul piano angiografico-morfologico, nella maggior parte dei casi l'impiego di abciximab è stato condizionato dalla presenza di trombosi endoluminale (n = 153, 43%) o di lesioni coronariche tipo C (n = 129, 36%), e meno frequentemente da altre condizioni quali: flusso coronarico ridotto (n = 25, 7%), lesioni coronariche estese (n = 41, 11%), PTCA multivasale (n = 35, 10%) o sul corpo di graft venosi degenerati (n = 33, 9%) o sull'ultima arteria coronaria residua (n = 3, 1%).

Sul piano tecnico, le indicazioni più frequenti all'impiego di abciximab sono state l'uso di stent lunghi o multipli (n = 32, 9%) e lo stenting in *bailout* per occlusione acuta o dissezione (n = 22, 6%). Altre indicazioni tecniche sono state la presenza di dissezioni non occlusive importanti non ricoperte da stent per motivi di ordine tecnico (lunghezza eccessiva, biforcazioni, vasi di piccolo calibro, ecc.) (n = 9, 3%), la presenza di marcata aterosclerosi coronarica nei tratti adiacenti allo stent (n = 10, 3%), un rilascio subottimale dello stent (per motivi accidentali o nei casi in cui non sia stato possibile eseguire una sovradilatazione) (n = 3, 1%), l'impianto di stent in vasi di calibro ≤ 2.5 mm (n = 9, 3%).

Complessivamente, abciximab è stato somministrato elettivamente in 268 casi (75%) ed in *bailout* nei restanti 91 pazienti (25%). Nella maggioranza dei casi (n = 311, 87%) il trattamento è stato completato secondo lo schema consigliato (0.25 mg/kg in bolo seguiti dall'infusione di 10 µg/min per 12 ore). In 22 casi (6%) è stato somministrato unicamente il bolo, essenzialmente a scopo cautelativo per l'aumentato rischio di sanguinamento stante il concomitante impiego di altri farmaci ad azione anticoagulante o fibrinolitica. In tali casi gli operatori hanno comunque optato per la somministrazione di abciximab per trattare più efficacemente la sindrome coronarica acuta, valutando il rischio di sanguinamento inferiore a quello inerente all'instabilità clinica del paziente. In 25 (7%) pazienti è stato necessario sospendere anticipatamente l'infusione di abciximab successiva al bolo, soprattutto per il verificarsi di sanguinamento. In un paziente è stata somministrata la sola infusione. In tabella III sono riportate nel dettaglio le cause di riduzione della dose del farmaco.

Il dosaggio della terapia eparinica durante PTCA è risultato alquanto variabile nei diversi centri, soprattutto nel corso dei primi mesi e quindi nella fase di apprendimento. Complessivamente, il 46% dei pazienti ha ricevuto durante la PTCA un bolo di eparina ≤ 5000 UI, mentre i restanti hanno ricevuto un bolo di dosaggio superiore, più spesso 10 000 UI. La figura 1 illustra nel dettaglio la distribuzione del numero di pazienti per i diversi dosaggi di eparina. Un primo fattore che ha condizionato

Tabella III. Cause di riduzione della dose di farmaco.

Solo bolo (n=22)	8 rischio sanguinamento 7 TMC 7 entrambe
Solo infusione (n=1)	1 rischio sanguinamento
Interruzione infusione (n=25)	15 sanguinamento 4 rischio sanguinamento o TMC 2 bypass d'urgenza 2 insuccesso della PTCA 1 trombocitopenia 1 morte

PTCA = angioplastica coronarica; TMC = terapia medica concomitante.

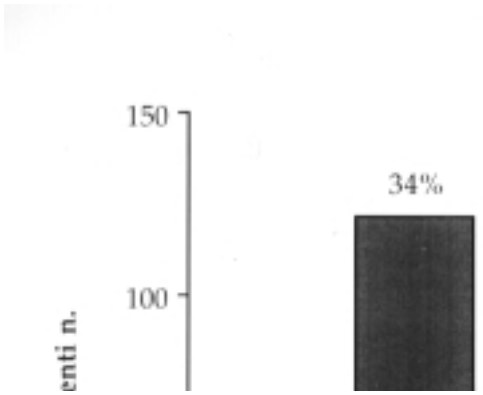

Figura 1. *Dosaggio dell'eparina durante angioplastica coronarica (PTCA).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

il dosaggio dell'eparina è stata la modalità di impiego di abciximab, rispettivamente in elezione o in *bailout*. Infatti, il sottogruppo di pazienti in cui abciximab è stato somministrato in *bailout* ha ricevuto una dose di eparina significativamente superiore a quella dei pazienti trattati con abciximab in elezione (9253 ± 3341 vs 6649 ± 3156 UI, $p < 0.01$).

Per quanto riguarda i casi in cui abciximab è stato impiegato elettivamente, l'esperienza dell'operatore nell'uso del farmaco ha rappresentato un altro fattore condizionante il dosaggio dell'eparina; infatti, nelle prime procedure con abciximab in elezione nell'ambito di ogni singolo centro, la dose di eparina è risultata tendenzialmente più alta rispetto alle procedure successive. In figura 2 è rappresentata la dose media di eparina impiegata nei diversi centri in procedure con abciximab in elezione, ordinate secondo progressione temporale; si documenta un trend di progressivo calo della dose di eparina con l'aumentare dell'esperienza degli operatori. Esaminando la sequenza delle procedure di tutti i centri, la dose media della prima procedura è risultata significativamente più alta rispetto alla dose media delle procedure successive alla quindicesima (8122 ± 4812 vs 5912 ± 2320 UI, $p < 0.05$).

Un altro fattore che ha condizionato il dosaggio dell'eparina è rappresentato dalla presentazione clinica del malato; infatti, pazienti trattati con abciximab in elezione per infarto acuto hanno ricevuto una dose di eparina più alta rispetto ai pazienti senza infarto in atto (7292 ± 3213 vs 6377 ± 3101 UI, $p < 0.05$).

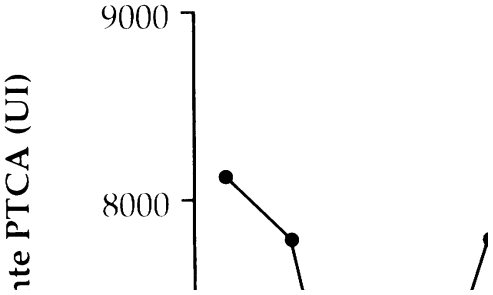

Figura 2. *Dose media di eparina con abciximab in elezione nei diversi centri per le procedure dalla n. 1 alla n. 15 e nelle successive (> 15). La dose media delle prime procedure è risultata significativamente superiore a quella somministrata nelle procedure successive alla quindicesima.*

Esito procedurale e complicanze tecniche. Nei 359 pazienti arruolati sono state trattate con PTCA 443 lesioni. In 285 pazienti è stata trattata una sola lesione, in 65 due lesioni (in 38 su due vasi diversi e nei restanti 27 su segmenti diversi dello stesso vaso), in 8 tre lesioni (in 3 dei quali almeno due vasi diversi) ed in 1 quattro lesioni (su tre vasi diversi). Il vaso più frequentemente trattato è stato l'arteria interventricolare anteriore (50%), seguito da coronaria destra (23%), arteria circonflessa/ramo al margine ottuso (13%), graft venosi (9%), ramo diagonale (3%) e tronco comune (1%).

Lo stent è stato impiegato in 291/443 lesioni (66%), per un numero totale di 349 stent (1.2 stent/lesione). Due pazienti sono stati sottoposti ad aterectomia rotazionale per lesioni calcifiche, in un caso seguita da impianto di stent. Altri 2 pazienti sono stati trattati con aterectomia direzionale per lesioni prossimali eccentriche, seguita in entrambi i casi da impianto di stent.

Sono risultate inefficaci (stenosi residua > 50%; riocclusione acuta; disostruzione inefficace) 22 procedure eseguite in 18 pazienti (5%). Di queste, 12 erano PTCA sull'arteria interventricolare anteriore, 6 su graft venoso, 3 sulla coronaria destra e una su ramo diagonale. In 2 casi si è avuto il decesso del paziente, in 3 casi l'insuccesso della PTCA ha comportato il ricorso all'intervento di bypass ed in altri 8 pazienti si è avuto un infarto Q o non Q. Entrambi i pazienti deceduti erano affetti da infarto miocardico acuto anteriore esteso; in uno, deceduto a seguito di emopericardio con tamponamento cardiaco, era stata tentata una PTCA di salvataggio dopo trombolisi inefficace, mentre nell'altro paziente, affetto da malattia trivasale severa, la procedura di angioplastica primaria era risultata inefficace, per cui il paziente era stato avviato a bypass d'emergenza, purtroppo seguito dal decesso. In 11/18 pazienti (61%) con procedure inefficaci abciximab è stato impiegato in *bailout*. Considerando esclusivamente le procedure effettuate nei 268 pazienti in cui abciximab è stato somministrato elettivamente prima dell'angioplastica, il 91% di queste è risultato efficace senza complicanze tecniche. Sono state registrate complicanze tecniche che non hanno comunque inficiato l'esito finale della procedura in 16 pazienti (6%); le complicanze più riportate sono risultate l'embolizzazione distale, la comparsa di dissezione e l'occlusione di diramazioni collaterali. È importante segnalare l'assenza di complicanze trombotiche acute o subacute nei pazienti trattati con abciximab in elezione. La figura 3 riporta il dettaglio delle complicanze procedurali nei pazienti trattati in elezione. Per quanto riguarda i pazienti trattati con abciximab in *bailout*, le cause più frequenti di tale modalità di impiego sono risultate la

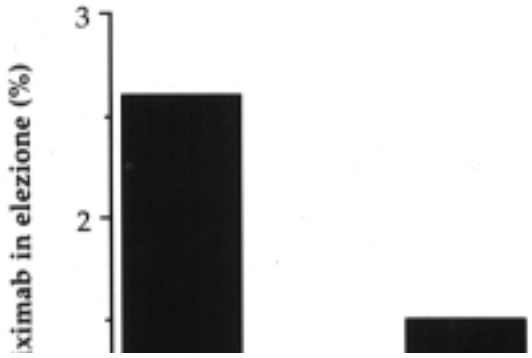

Figura 3. *Incidenza di angioplastica coronarica (PTCA) inefficace e complicanze procedurali con abciximab in elezione riportate in 23 pazienti. Diss > = dissezione maggiore; Diss < = dissezione minore; Embol dist = embolizzazione distale; Occl coll = occlusione di diramazioni collaterali; Occl trans = occlusione transitoria.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

trombosi coronarica, la presenza di dissezioni maggiori e l'embolizzazione distale (Fig. 4). In tabella IV sono riassunte le principali caratteristiche dei pazienti con PTCA inefficace o complicata.

Eventi cardiaci post-procedurali precoci. Nel decorso post-PTCA si sono verificati eventi cardiaci precoci in 82 pazienti (23%). In particolare si sono registrati: 9 decessi (2.5%), verificatisi soprattutto in pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra per infarto miocardico acuto o pregresso (Tab. V); 8 interventi di bypass aortocoronarico (2.2%); 22 casi di infarto miocardico Q o non Q esteso (6%) e 33 casi di movimento enzimatico minore (9%), escludendo i pazienti sottoposti a PTCA primaria per infarto acuto; 10 casi di ischemia ricorrente o di sospetto infarto periprocedurale hanno reso necessaria una nuova valutazione coronarografica. Altri 7 pazienti, tutti arruolati in uno stesso centro, sono stati sottoposti a controllo angiografico in assenza di complicanze cliniche. Anche tra i pazienti con eventi cardiaci è risultato frequente l'impiego di abciximab in *bailout*. In particolare, sono stati trattati in *bailout* 4/9 dei pazienti deceduti, 3/8 dei pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico e 30/55 dei casi di infarto Q o non Q. Confrontando il gruppo di pazienti trattati con abciximab in *bailout* con quello dei pazienti trattati in elezione, l'incidenza di eventi risulta sempre più alta nel primo gruppo. L'incidenza di morte, bypass aortocoronarico d'urgenza, infarto Q e non Q esteso, piccoli infarti non Q ed ischemia ricorrente nei pazienti trattati con abciximab in elezione è risultata rispettivamente 1.9, 1.9, 2.6, 6.7 e 3.4%, mentre nel gruppo trattato con abciximab in *bailout* le stesse complicanze hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 4.4 (p = NS), 3.3 (p = NS), 16.5 ($p < 0.01$), 16.5 ($p < 0.01$) e 12.1% ($p < 0.01$) (Fig. 5).

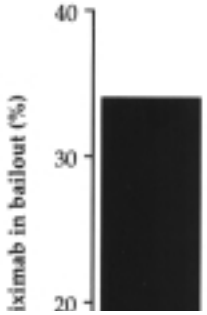

Figura 4. *Cause di impiego di abciximab in bailout in 91 pazienti. Stent mult = stent multipli; Stent non ott = rilascio non ottimale dello stent. Altre abbreviazioni come in figura 3.*

Tabella IV. Caratteristiche dei pazienti con angioplastica coronarica (PTCA) inefficace o complicata.

N. pazienti	73/356 (21%)
N. procedure	80/443 (18%)
Età media (anni)	61 ± 11
Uomini/donne	62/73 (85%)
Infarto miocardico acuto	16/73 (22%)
PTCA multivasale	29/73 (40%)
PTCA su graft	8/73 (11%)
ReoPro in *bailout*	50/73 (68%)

Complicanze emorragiche e piastrinopenia. Per quanto concerne le complicanze di ordine emorragico, tra i 67/359 casi (19%) di sanguinamento riportati, 26 (7%) sono stati valutati maggiori, in quanto trattati con trasfusione o in relazione alla sede (pericardio; retroperitoneo), mentre i restanti 41 sono stati classificati minori ed hanno incluso essenzialmente ematomi inguinali di diametro > 5 cm o sanguinamenti prolungati (> 30 min) nella sede di puntura arteriosa. In 9 pazienti con sanguinamenti maggiori ed in 17 pazienti con sanguinamenti minori abciximab era stato somministrato in *bailout*. Pertanto, l'incidenza complessiva di complicanze emorragiche maggiori e minori nel gruppo trattato con abciximab in elezione è stata del 15 contro il 29% nel gruppo trattato con abciximab in *bailout* ($p < 0.01$). La tabella VI riassume le sedi di sanguinamento; la più frequente è risultata l'accesso arterioso femorale, che rappresenta circa la metà dei casi. L'analisi della correlazione tra dose di eparina somministrata in associazione ad ab-

Tabella V. Caratteristiche dei pazienti deceduti.

Età (anni)	Sesso	Clinica	Vaso	3 vasi	FE < 40%	*Bailout*	Eventi
71	F	IMA	CDX				Shock
75	F	IMA	IVA	Sì	Sì	Sì	PTCA inefficace, CABG
87	F	IMA	IVA	Sì	Sì	Sì	Riocclusione, shock
69	F	AS	IVA	Sì			IMA, sanguinamento
52	M	IMA	IVA	Sì			CABG, sanguinamento
59	M	AS	IVA				IMA, sanguinamento
61	M	IMA	IVA				Rottura setto interventricolare
60	M	IMA	IVA			Sì	PTCA inefficace, emopericardio
72	M	AI	Graft	Sì	Sì	Sì	IMA, shock

AI = angina instabile; AS = angina da sforzo; CABG = bypass aortocoronarico; CDX = coronaria destra; IMA = infarto miocardico acuto; IVA = interventricolare anteriore; PTCA = angioplastica coronarica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

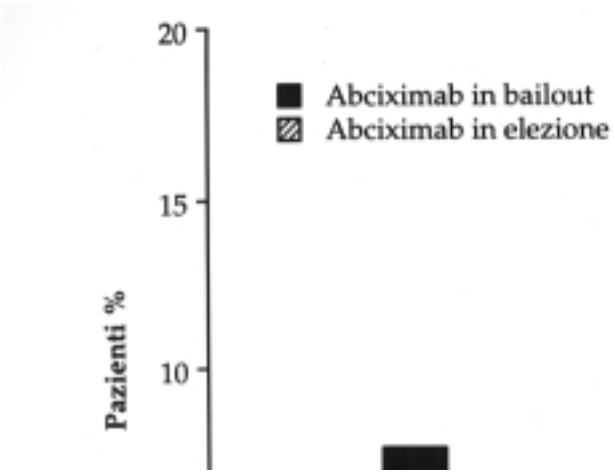

Figura 5. *Eventi cardiaci precoci in pazienti con abciximab in bailout* (barre scure) *e in elezione* (barre chiare). *L'incidenza di eventi è risultata sempre maggiore nel primo gruppo, raggiungendo la significatività statistica per l'infarto acuto, il movimento enzimatico minore e l'ischemia ricorrente. CABG = bypass aortocoronarico; CEPP = movimento enzimatico minore post-procedura; IMA = infarto miocardico acuto Q o non Q esteso; Isch = ischemia ricorrente; Ricoro = nuova coronarografia. * p < 0.01.*

Tabella VI. Sedi di sanguinamento e necessità di trasfusioni in 67 pazienti.

	N.
Femorale	46/67 (69%)
Pericardio	3/67 (4%)
Retroperitoneo	4/67 (6%)
Brachiale	4/67 (6%)
Gastroenterico	7/67 (10%)
Genito-urinario	13/67 (19%)
Trasfusioni	21/67 (31%)

ciximab e sanguinamenti ha evidenziato che l'impiego di dosaggi di eparina > 5000 UI ha comportato un'incidenza di complicanze emorragiche maggiori o minori più che doppia rispetto a dosaggi ≤ 5000 UI (25 vs 10%, p < 0.01) (Fig. 6). Analizzando gli effetti di altri trattamenti anticoagulanti/antiaggreganti occasionalmente associati ad abciximab sull'incidenza di sanguinamenti, è stato rilevato che l'impiego di trombolitici a dose standard aumentava il rischio emorragico: sanguinamenti si sono infatti verificati in 10/38 (26%) pazienti trattati con trombolitici, e tra questi in 5 casi si sono avute complicanze emorragiche maggiori. Dei 256 pazienti sottoposti ad impianto di stent, solo 89 erano pretrattati con ticlopidina, dato che conferma le caratteristiche di emergenza/urgenza della maggior parte delle procedure. Di questi, 8 pazienti hanno presentato complicanze di ordine emorragico (9%), in 5 casi maggiori. Questo dato si confronta favorevolmente con l'incidenza di sanguinamenti nel restante dei pazienti, risultata il 22% (59 su 270), anche se la popolazione pretrattata con ticlopidina rappresenta fondamentalmente un sottogruppo di pazienti elettivi e pertanto verosimilmente a più basso rischio. Pare comunque lecito concludere che quanto meno la ticlopidina non sembra aumentare il rischio emorragico.

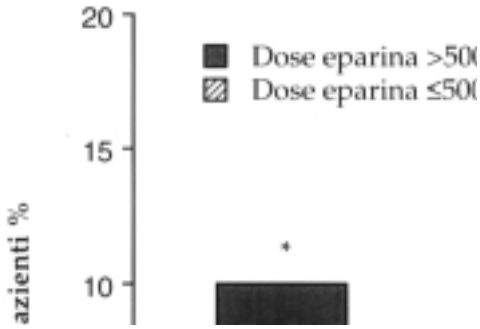

Figura 6. *Incidenza di complicanze emorragiche maggiori* (a sinistra) *o minori* (a destra) *in rapporto alla dose di eparina somministrata durante l'angioplastica coronarica.* * p < 0.05.*

Sono stati segnalati 14 casi di trombocitopenia (4%), ed in 6 di questi pazienti si sono avute complicanze emorragiche, classificate come maggiori in 4 casi.

Discussione

I risultati del Registro R.I.CO.R.D.A. rappresentano l'esperienza iniziale dei laboratori di emodinamica italiani relativamente all'impiego di abciximab nell'angioplastica coronarica ad alto rischio, e consentono di valutare sia i vantaggi di ordine clinico che le problematiche di ordine prevalentemente emorragico inerenti al suo impiego.

La maggioranza dei pazienti arruolati nel Registro (68%) presentava, quale indicazione clinica alla PTCA, angina instabile o infarto miocardico acuto, delineando una popolazione ad alto rischio di complicanze procedurali e proprio per questo potenzialmente in grado di trarre al tempo stesso il maggior beneficio dal trattamento. Purtroppo, vuoi perché trattasi di esperienza condotta prima dell'avvento dei risultati sull'impiego di abciximab nell'infarto acuto e nella PTCA con stent, vuoi per problematiche inerenti al contenimento dei costi, vuoi perché culturalmente gli operatori attribuivano un ruolo decisamente complementare alla farmacologia rispetto alla tecnologia nel raggiungimento del successo procedurale, in un quarto dei casi il farmaco è stato impiegato in *bailout*, per complicanze già sopraggiunte nell'espletamento della procedura. E che ciò abbia rappresentato un limite nell'utilizzo dell'abciximab è dimostrato dal fatto che la mortalità, risultata complessivamente del 2.5%, si è attestata all'1.9% nelle procedure con abciximab in elezione – somministrato cioè profilatticamente prima della procedura – ed al 4.4% nelle procedure con abciximab in *bailout*. Analogamente, l'incidenza complessiva di infarto miocardico Q e non Q esteso nel Registro è risultata del 6.1%, potendosi scorporare in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

un'incidenza del 2.6% nei pazienti con abciximab in elezione e del 16.5% nei pazienti in cui abciximab è stato somministrato in *bailout*. L'incidenza di tali complicanze maggiori con abciximab in elezione risulta ben allineata con i risultati dello studio EPIC[1]. In questo studio, condotto in pazienti sottoposti a PTCA considerata ad alto rischio, l'incidenza di morte ed infarto Q e non Q esteso è risultata rispettivamente dell'1.7 e 3.8%. I risultati del Registro si allineano anche con quelli dello studio EPISTENT[4] relativamente all'incidenza di infarto Q e non Q esteso, risultata del 2.9% in questo trial, in cui non tutti i pazienti si presentavano ad alto rischio.

Dall'analisi del gruppo trattato con abciximab in *bailout* emerge che tale modalità di somministrazione si associa ad un aumento di complicanze emorragiche in quanto, proprio perché l'impiego del farmaco non era preventivato, spesso i pazienti si trovavano ad aver già ricevuto la dose standard di eparina prevista per l'angioplastica, in genere 10 000 UI. Infatti, nel gruppo *bailout* la dose media di eparina è risultata significativamente superiore a quella somministrata al gruppo in elezione, con un'incidenza di complicanze emorragiche circa doppia nel primo gruppo rispetto al secondo. Da ciò emerge l'opportunità di riconsiderare il protocollo della terapia anticoagulante in corso di PTCA, aggiornandolo in previsione della possibilità d'uso di abciximab in *bailout*. Ciò potrebbe essere ottenuto limitando l'impiego di eparina all'inizio della PTCA, adottando sistematicamente bassi dosaggi, dell'ordine delle 3000-5000 UI (ovvero 50-70 UI/kg), da implementare eventualmente con boli aggiuntivi nel corso della procedura, allorquando si escluda definitivamente l'opportunità di impiegare abciximab. Una strategia alternativa sebbene potenzialmente più rischiosa, allorquando si verifichi la necessità di impiegare abciximab in un paziente già sottoposto ad eparinizzazione completa, potrebbe essere quella della parziale neutralizzazione dell'effetto dell'eparina con solfato di protamina, previo controllo dell'*activated clotting time* che dovrebbe essere mantenuto intorno a 200-250 s[7,14].

I risultati del Registro, raccogliendo l'esperienza iniziale circa l'impiego di abciximab da parte dei laboratori di emodinamica italiani, rappresentano anche la curva di apprendimento dell'uso del farmaco. Questa si riverbera particolarmente sul dosaggio dell'eparina associata ad abciximab nelle procedure in elezione. Infatti, le prime procedure di ogni centro si caratterizzano pressoché uniformemente per un dosaggio più elevato di eparina, quale retaggio dell'esperienza abituale, mentre la graduale riduzione della dose di eparina nelle successive procedure testimonia la progressiva acquisizione di confidenza con il nuovo farmaco e l'aderenza ai più recenti protocolli con eparina a dosaggio ridotto. È verosimile che anche il non costante impiego della dose consigliata di abciximab (bolo + infusione) e l'aver talora optato per il solo bolo – certamente meno efficace e comunque non in grado di garantire un sostanziale contenimento del rischio emorragico[1] – indichi una ancora incompleta familiarità con il farmaco da parte degli operatori.

Per quanto riguarda l'incidenza di sanguinamenti, i risultati del Registro confermano che l'incidenza di complicanze emorragiche correla con la dose di eparina e che il sanguinamento si verifica spesso in sede di puntura arteriosa femorale. Purtroppo, l'incidenza complessiva di complicanze emorragiche tra i pazienti arruolati nel Registro non è direttamente confrontabile con quella riportata negli studi internazionali a causa dei diversi criteri di definizione dei sanguinamenti impiegati. In particolare, nel Registro venivano segnalati anche sanguinamenti inguinali minori, che non sarebbero rientrati nei criteri TIMI impiegati nei vari trial. Pertanto, l'unico dato realmente confrontabile risulta l'incidenza complessiva di trasfusioni, che nel Registro è stata del 5.8% – dato intermedio fra il 15% dell'EPIC, che impiegava eparina a dose standard[1], e lo 0.4% del sottogruppo dell'EPILOG trattato con eparina a bassa dose[2]. Ciò è evidentemente conseguente alla variabilità della dose di eparina somministrata, che in circa la metà dei casi fu superiore alle 70 UI/kg utilizzate nell'EPILOG. Ci sembra comunque importante segnalare che nella popolazione arruolata nel Registro non si sono verificati casi di emorragia intracranica, dato che concorda con i risultati dei grossi trial randomizzati, nei quali tale evento si è rivelato decisamente eccezionale.

Un'altra considerazione riguarda i pazienti diabetici, sottogruppo notoriamente peculiare sia per l'aumentato rischio in acuto correlato alla procedura che per l'elevata incidenza di recidive nel follow-up. Le sottoanalisi dei risultati dei trial nei diabetici indicano un elevato beneficio dall'impiego di abciximab in questa categoria di pazienti[15,16]. Nel Registro, solo in 11 dei 62 pazienti diabetici arruolati (18%) il diabete ha rappresentato una condizione clinica di accompagnamento rilevante per l'indicazione all'impiego di abciximab, forse anche perché i dati relativi all'efficacia di abciximab nei diabetici sono successivi all'epoca dell'arruolamento nel Registro. In particolare, nello studio EPISTENT i pazienti diabetici trattati con abciximab e stent presentano un'incidenza di rivascolarizzazione a 6 mesi simile a quella dei pazienti non diabetici dello stesso gruppo di trattamento (8.1 vs 8.8%)[16]. Alla luce di tali dati, la presenza di diabete mellito dovrebbe essere considerata a tutti gli effetti una potenziale indicazione primaria all'impiego di abciximab.

Infine, va fatta menzione dell'impiego di abciximab nella PTCA di graft venosi degenerati. I dati del sottogruppo di pazienti dello studio EPIC sottoposti ad angioplastica su graft venosi sembravano indicare un effetto positivo del trattamento[17,18], ma studi successivi hanno mostrato che l'effetto di abciximab non protegge adeguatamente dalle complicanze della PTCA su tali condotti[19,20], la cui patologia ostruttiva dipende prevalentemente da un processo degenerativo più che da trombosi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

In conclusione, i dati raccolti nel Registro forniscono un'indicazione sulle effettive modalità di impiego clinico di abciximab in Italia nel periodo di tempo in cui si è svolto l'arruolamento, e rappresentano la curva di apprendimento dei diversi centri circa la maneggevolezza del farmaco ed il contenimento del rischio emorragico mediante l'impiego di protocolli con eparina a bassa dose. Sebbene, in quanto Registro osservazionale, manchi un gruppo di controllo, i risultati nei pazienti trattati con abciximab in elezione possono considerarsi molto positivi, allineandosi a quelli dei principali trial internazionali, in particolare a quelli dello studio EPIC condotto nella PTCA ad alto rischio. Tuttavia, alcune differenze fra questo trial ed il Registro vanno sottolineate. Per quanto concerne le caratteristiche delle popolazioni arruolate, quella del Registro si differenzia per la maggior percentuale di pazienti clinicamente instabili al momento della PTCA, mentre nello studio EPIC i principali criteri di complessità erano relativi all'anatomia coronarica e al quadro angiografico. Inoltre, mentre nello studio EPIC l'impianto di stent veniva fortemente scoraggiato e pertanto impiegato solo in *bailout* – andando quindi a rappresentare un end point sfavorevole – nel Registro si è avuta un'elevata percentuale di stenting. Le differenti caratteristiche cliniche della popolazione arruolata nel Registro possono aver condizionato la maggior incidenza di movimento enzimatico ed infarto rilevata rispetto allo studio EPIC, anche escludendo i pazienti in cui abciximab è stato impiegato in *bailout* e nelle PTCA primarie.

Per quanto riguarda i pazienti trattati in *bailout*, i risultati del Registro rappresentano un resoconto di rilievo, anche se limitato dalla mancanza di un gruppo di controllo, in quanto non esistono ancora dati sistematici relativi a questa modalità di somministrazione del farmaco. Come atteso, in questo gruppo abciximab si dimostra meno efficace rispetto ai pazienti trattati elettivamente, e per giunta associato ad un significativo incremento di complicanze emorragiche.

Riassunto

Razionale. Il Registro italiano sulle condizioni d'uso di abciximab (ReoPro) durante angioplastica coronarica (PTCA) è stato istituito con lo scopo di monitorizzare l'iniziale impiego di abciximab nel nostro paese, circoscrivendone l'indicazione alle situazioni ad elevato rischio ed includendo anche quei casi in cui il farmaco veniva somministrato in *bailout* per complicanze sopraggiunte durante la PTCA o nell'immediato decorso post-procedurale.

Materiali e metodi. Dal giugno 1996 al gennaio 1998 sono stati arruolati 359 pazienti sottoposti a PTCA su 443 lesioni in 24 centri. In 91/359 casi (25%) abciximab è stato somministrato in *bailout* e nei restanti casi in elezione, quale pretrattamento alla PTCA.

Risultati. L'incidenza di morte, bypass aortocoronarico d'urgenza, infarto Q e non Q esteso, piccoli infarti non Q ed ischemia ricorrente nei pazienti trattati con abciximab in elezione è risultata rispettivamente 1.9, 1.9, 2.6, 6.7 e 3.4%, mentre nel gruppo trattato con abciximab in *bailout* le stesse complicanze hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 4.4 (p = NS), 3.3 (p = NS), 16.5 ($p < 0.01$), 16.5 ($p < 0.01$) e 12.1% ($p < 0.01$). La dose di eparina somministrata durante la procedura è stata notevolmente variabile, soprattutto nel corso dell'esperienza iniziale. Complessivamente, il 46% dei pazienti ha ricevuto una dose ≤ 5000 UI ed i restanti un dosaggio superiore, più frequentemente dell'ordine di 10 000 UI; questi ultimi pazienti hanno presentato una maggior incidenza di complicanze emorragiche (25 vs 10%, $p < 0.01$). L'incidenza di complicanze emorragiche è risultata circa doppia nei pazienti con abciximab in *bailout* rispetto a quelli con abciximab in elezione (29 vs 15%, $p < 0.01$), correlandosi con il dosaggio più alto di eparina somministrato nel primo gruppo (9253 ± 3341 vs 6649 ± 3156 UI, $p < 0.01$). Nell'intera popolazione, l'incidenza di trasfusioni si è attestata al 5.8%.

Conclusioni. I risultati del Registro forniscono un'indicazione sulle modalità di impiego di abciximab nei laboratori di emodinamica italiani. L'incidenza di eventi cardiaci e di complicanze emorragiche nei pazienti trattati con abciximab in elezione si allinea con quella dei principali trial internazionali. Nel gruppo trattato con abciximab in *bailout* si rileva una maggior incidenza di eventi cardiaci e di complicanze emorragiche.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Piastrine; Angina instabile; Infarto miocardico acuto; Abciximab.

Appendice

Centri partecipanti. Ancona, Ospedale Lancisi, Servizio di Cardioradiologia Diagnostica ed Interventistica (R. Piva, C. Costantini); Cagliari, Ospedale San Giovanni di Dio, Servizio di Emodinamica (R. Pirisi, M. Cadeddu); Como, Ospedale S. Anna, Servizio di Emodinamica (G. Ferrari, A. Politi); Cuneo, Ospedale S. Croce, Laboratorio di Emodinamica (G. Steffenino, A. Della Valle); Firenze, Ospedale Careggi, Istituto di Clinica Medica Generale e Cardiologia (G.F. Gensini, I. Simonetti); Genova, Centro DIMI (M. Balbi, L. Olivotti); Milano, Centro Cardiologico Monzino (A. Bartorelli, L. Grancini); Napoli, Ospedale Monaldi, Divisione di Cardiologia (N. Mininni, G. Bonzani); Novara, Ospedale Maggiore, Divisione di Cardiologia (C. Cernigliaro, M. Sansa); Palermo, Ospedale Civico, Servizio di Emodinamica (G. Saccone, F. Giambanco); Palermo, Clinica Villa Maria Eleonora (A. Frasheri, V. Pernice); Parma, Ospedale Maggiore, Emodinamica (L. Favaro, E. Aurier); Pescara, Ospedale Santo Spirito, Divisione di Cardiologia (E. D'Annunzio, L. Paloscia); Pisa, Ospedale Cisanello, Istituto di Cardiologia (M. Mariani, S. Petronio);

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.119.132.223 Mon, 29 Apr 2024, 08:46:44

Potenza, Ospedale Civile San Carlo, Emodinamica (W. Serino, P. Lisanti); Ravenna, Villa Maria Cecilia, Emodinamica (A. Cremonesi, F. Castriota); Reggio Emilia, Ospedale Santa Maria Nuova, Emodinamica (A. Manari); Roma, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, U.O. Emodinamica (G. Richichi, A. Granatelli); Salerno, Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Divisione di Cardiologia (G. Medugno, A. Gigantino); Teramo, Ospedale Istituti Riuniti, Divisione di Cardiologia (V. Di Luzio, F. Prosperi); Torino, Ospedale San Giovanni-Molinette, Emodinamica (S. Marra, M. Damico); Trieste, Ospedale Maggiore, Divisione di Cardiologia (S. Klugmann, F. Picco); Udine, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Divisione di Cardiologia (A. Fontanelli, G. Bernardi); Verona, Ospedale Civile Borgo Trento, Laboratorio di Emodinamica (E. Barbieri, M. Tinto).

Bibliografia

1. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994; 330: 956-61.
2. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 1689-96.
3. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. Lancet 1997; 349: 1429-35.
4. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. N Engl J Med 1998; 352: 87-92.
5. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, et al, for the RAPPORT Investigators. Randomized, placebo-controlled trial on platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 734-41.
6. Chronos N, Vahanian A, Betriu A, et al. Use of abciximab in interventional cardiology. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl D): D31-D39.
7. Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AAJ, et al. Safe use of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl D): D40-D51.
8. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. Circulation 1988; 78: 486-502.
9. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi VL. "High-risk" percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1989; 61: 33G-37G.
10. de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, et al. Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 324-33.
11. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Circulation 1990; 82: 1193-202.
12. Ellis SG, Topol EJ, Gallison L, et al. Predictors of success for coronary angioplasty performed for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1407-15.
13. Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. Circulation 1988; 77: 372-9.
14. Kereiakes DJ, Broderick TM, Whang DD, Anderson L, Fye D. Partial reversal of heparin anticoagulation by intravenous protamine in abciximab-treated patients undergoing percutaneous intervention. Am J Cardiol 1997; 80: 633-4.
15. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al, for the EPILOG Investigators. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. Evidence for a complex interaction in a multicenter trial. Circulation 1998; 97: 1912-20.
16. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al, for the EPISTENT Investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. N Engl J Med 1999; 341: 319-27.
17. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, Anderson KM, Califf RM, Topol EJ. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa platelet receptor antagonist 7E3 in preventing ischemic complications. Am J Cardiol 1997; 80: 985-8.
18. Robinson N, Barakat K, Dymond D. Platelet IIb/IIIa antagonists followed by delayed stent implantation. A new treatment for vein graft lesion containing massive thrombus. Heart 1999; 81: 434-7.
19. Ahmed JM, Hong MK, Mehran R, et al. Rescue ReoPro (abciximab) does not improve peri-procedural outcomes in patients undergoing high risk angioplasty of degenerated saphenous vein graft. J Am Coll Cardiol 1999; 334 (Suppl A): 11A-12A.
20. Ellis SG, Lincoff AM, Miller D, et al. Reduction in complications of angioplasty with abciximab occurs largely independently of lesion morphology. EPIC and EPILOG Investigators. Evaluation of 7E3 for the prevention of ischemic complications. Evaluation of PTCA to improve long-term outcome with abciximab GP IIb/IIIa receptor blockade. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1619-23.