

L'angioplastica primaria può essere motivo di moltiplicazione dei laboratori di emodinamica?

David Antonucci

Divisione di Cardiologia, Ospedale di Careggi, Firenze

Key words:
Acute myocardial infarction;
Primary angioplasty.

Randomized studies comparing primary angioplasty with fibrinolysis have shown that mechanical intervention is superior to fibrinolytic treatment in terms of effective reperfusion, resulting in a decreased mortality rate and a lower incidence of reinfarction and recurrent ischemia. However, the effectiveness of a primary angioplasty strategy is strongly dependent on logistic models. Survey studies, and the GUSTO IIB trial have shown no clinical benefits of primary angioplasty over pharmacologic treatment in the "real world". Thus, a primary angioplasty program should be considered only if high performance technical and logistic models can be applied. These include surgical back-up, high volume cath lab, and an effective network of patient transportation, and as a consequence, the most cost/effective model may be identified in a tertiary referral center, and in the regionalization of the myocardial infarction centers.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (1): 18-21)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto l'11 ottobre 2000; accettato il 20 ottobre 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. David Antonucci

Divisione di Cardiologia
Ospedale di Careggi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze

È sicuramente dimostrato che la possibilità di ridurre la mortalità per infarto è strettamente legata al ristabilimento di un flusso efficace nel vaso di necrosi¹, e che tale obiettivo terapeutico è raggiungibile mediante angioplastica in oltre il 95% dei pazienti, cioè in una percentuale di gran lunga superiore a quelle ottenibili con i trattamenti fibrinolitici^{2,3}. Questa maggiore efficacia si traduce in una significativa riduzione di mortalità, e di altri eventi avversi quali l'ischemia ricorrente o il reinfarto, e lo stroke emorragico^{2,3}. Ovviamente il beneficio non è costante per tutti i pazienti, ma progressivamente maggiore in misura proporzionale al rischio del paziente². Le maggiori riduzioni di mortalità si ottengono nei pazienti con shock cardiogeno, grave disfunzione ventricolare, età avanzata^{2,4,5}.

La maggiore efficacia della ricanalizzazione meccanica rispetto a quella farmacologica non si è però tradotta nella sua diffusione sistematica nei pazienti con infarto miocardico acuto. I motivi di questa limitata diffusione a distanza di oltre 15 anni dalla prima angioplastica primaria sono molteplici e di ordine economico-gestionale e culturale. Il motivo principale della limitata diffusione delle procedure di ricanalizzazione meccanica è riferibile al fatto che la superiore efficacia della ricanalizzazione meccanica è evidente soltanto quando vengono soddisfatti degli standard operativi difficili da raggiungere nella corrente orga-

nizzazione sanitaria. Quando una strategia di angioplastica primaria è stata provata nel "mondo reale", e cioè al di sotto di standard operativi minimi, i risultati sono stati di gran lunga inferiori a quelli dimostrati da altri trial di confronto tra fibrinolisi e angioplastica primaria.

Lo studio GUSTO IIB

Lo studio GUSTO IIB è uno studio multicentrico che si basa su un campione di 1138 pazienti randomizzati ad angioplastica o a fibrinolisi⁶. L'endpoint primario dello studio era composito, e cioè l'incidenza di morte, reinfarto non fatale e stroke invalidante a 30 giorni. Questo studio ha dimostrato con difficoltà la superiorità dell'angioplastica rispetto alla fibrinolisi per quanto riguarda l'endpoint primario: a 30 giorni l'incidenza dell'endpoint primario risulta 9.6% nel gruppo randomizzato ad angioplastica e 13.7% nel gruppo randomizzato a fibrinolisi ($p = 0.033$). Le differenze rilevate tra le due strategie terapeutiche sono sensibilmente inferiori rispetto a quelle rilevate in precedenti studi randomizzati. In particolare, non vi sono state differenze significative in termini di mortalità, ma soltanto in termini di incidenza di infarto non fatale. I risultati relativamente deludenti di questo studio possono essere spiegati con il mancato soddisfacimento di

standard di efficienza. I risultati angiografici immediati dell'angioplastica possono essere considerati scadenti: soltanto il 73% dei pazienti aveva un flusso TIMI 3 dopo la procedura, mentre la stenosi residua era molto elevata (39%). I risultati angiografici hanno fortemente condizionato i risultati clinici: la mortalità risultava dell'1.6% nei pazienti con flusso TIMI 3, del 19.9% nei pazienti con flusso TIMI 2, del 14.3% nei pazienti con flusso TIMI 1, e del 21.4% nei pazienti con flusso TIMI 0. Inoltre, soltanto l'81% dei pazienti randomizzati ad angioplastica ha eseguito effettivamente la procedura, mentre il 6% dei pazienti randomizzati ad angioplastica non ha neanche eseguito la coronarografia. In questo studio molti dei centri partecipanti non avevano un programma specifico di angioplastica primaria: il 75% dei centri partecipanti ha randomizzato meno di 20 pazienti nell'arco di 18 mesi. Soltanto il 5% dei pazienti che hanno eseguito angioplastica ha ricevuto l'impianto di stent ad indicare un livello di qualità delle procedure non allineato a standard di qualità. Infine, il tempo medio intercorso tra la randomizzazione ed il trattamento è risultato abnormemente elevato (113 min, quasi il doppio di quello dello studio PAMI che è di 60 min) ed indicativo di importanti limiti organizzativi per il pronto accesso del paziente al laboratorio di emodinamica. Un'analisi successiva dello studio GUSTO IIb ha dimostrato come la mortalità sia strettamente correlata al tempo intercorso tra l'arruolamento dei pazienti e l'ingresso nel laboratorio di cardiologia interventistica: tanto maggiore il ritardo, tanto maggiore la mortalità (≤ 60 min, mortalità 1%; 60-75 min, mortalità 3.7%; 76-90 min, mortalità 4%; ≥ 91 min, mortalità 6.4%)⁷.

Lo SHOCK trial

Argomentazioni analoghe possono spiegare i risultati di un altro studio randomizzato di confronto tra rivascolarizzazione meccanica (percutanea o chirurgica) e fibrinolisi, lo SHOCK trial⁸. Questo è uno studio che ha confrontato i risultati di una rivascolarizzazione meccanica immediata con una strategia inizialmente conservativa (fibrinolisi, contropulsazione, agenti inotropi) in 302 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno. L'endpoint primario dello studio era una riduzione del 20% della mortalità a 30 giorni nel gruppo di pazienti randomizzati ad una strategia di rivascolarizzazione precoce. Lo studio è risultato negativo: la mortalità è stata 46.7% nel gruppo randomizzato a rivascolarizzazione e 56% nel gruppo randomizzato ad un'iniziale strategia conservativa. Anche in questo studio, come nello studio GUSTO IIb sembrano avere avuto un ruolo determinante nei risultati fattori logistico-organizzativi, se si pensa che nel braccio rivascolarizzazione "immediata", il tempo mediano tra la diagnosi di shock e randomizzazione è risultato 5 ore, e soltanto il 25% dei pazienti è stato randomizzato prima di 6 ore dall'insorgenza dell'infarto. Ancora, è molto alta la per-

centuale di insuccesso dell'angioplastica (23%), dato spiegabile almeno in parte dal fatto che nei primi 2 anni di arruolamento non sono stati utilizzati stent, mentre nei secondi 2 anni soltanto il 14% dei pazienti ha ricevuto stent. A riprova dell'importanza di un modello operativo efficiente (ridotto tempo dalla diagnosi al trattamento, elevato standard tecnico della procedura) è il fatto che l'analisi per sottogruppi ha dimostrato una mortalità molto ridotta nei pazienti randomizzati prima di 6 ore (hazard ratio 0.6) ed in quelli in cui la procedura ha avuto successo (38%).

Infine, un breve cenno su due studi osservazionali di popolazione, il registro dell'Alabama⁹ e lo studio MITI¹⁰ che confrontano i risultati dell'angioplastica primaria e della fibrinolisi senza rilevare differenze significative in termini di mortalità tra le due strategie terapeutiche. Nel registro dell'Alabama, in un periodo di 22 mesi sono stati registrati 348 pazienti, di cui 118 hanno eseguito angioplastica e 230 fibrinolisi: la sopravvivenza ad 1 anno era dell'88% nel gruppo angioplastica e del 91% nel gruppo fibrinolisi. Il mancato rilievo di differenze significative in termini di sopravvivenza è almeno in parte spiegabile dal fatto che quasi la metà dei pazienti inizialmente trattati con fibrinolisi aveva eseguito angioplastica prima della dimissione, e che un altro 15% dei pazienti era stato sottoposto a rivascolarizzazione chirurgica prima della dimissione. Lo studio MITI è basato su 3145 pazienti, di cui 1050 sottoposti ad angioplastica e 2095 sottoposti a fibrinolisi, trattati in un periodo di 6 anni in 19 ospedali, 10 dei quali eseguivano angioplastica primaria, e di questi 10, 3 sono stati considerati centri ad alto volume in quanto eseguivano angioplastica primaria in oltre il 40% degli infarti ricoverati. Lo studio non rileva differenze significative tra i due gruppi nella mortalità ospedaliera (8.1% nel gruppo fibrinolisi, 8.7% nel gruppo angioplastica), e nella mortalità a 3 anni (18% nel gruppo fibrinolisi, 25% nel gruppo angioplastica). Anche in questo studio i risultati sono stati pesantemente condizionati dall'elevato numero di pazienti del gruppo fibrinolisi che sono stati sottoposti ad angioplastica prima della dimissione: 697/2095 pazienti (32%) gran parte dei quali (77%) lo stesso giorno del ricovero. Una critica comune che può essere rivolta ad entrambi questi due studi osservazionali è il fatto che i centri che eseguivano angioplastica erano largamente al di sotto di standard operativi minimi: i 12 centri partecipanti al registro dell'Alabama hanno fornito insieme in media 5 pazienti/mese; i 10 centri dello studio MITI nell'arco di 6 anni hanno raggiunto insieme un totale di 168 angioplastiche primarie, con una media di 5 procedure per anno per i centri a basso volume di attività, e di 44 per anno per i centri definiti nello studio ad "alto volume di attività". Risultati simili (nessuna differenza in termini di sopravvivenza ad 1 anno tra pazienti sottoposti ad angioplastica primaria e pazienti che hanno eseguito trattamenti fibrinolitici) sono stati recentemente riportati da uno studio di popolazione francese¹¹.

Standard di operatività

Le linee guida della Task Force dell'American College of Cardiology/American Heart Association stabiliscono alcuni criteri di operatività di un centro con un programma di angioplastica primaria: trattare con angioplastica almeno l'85% degli infarti acuti eleggibili, ricorso alla cardiocirurgia per complicanze della procedura in meno del 5% dei casi trattati, accesso al laboratorio in meno di 60 min dall'arrivo del paziente in ospedale, mortalità globale < 12%¹². È bene precisare che questi sono standard minimi, e non ottimali. Al di sotto di questi standard probabilmente l'efficacia dell'angioplastica diretta si riduce sensibilmente avvicinandosi a quella dei trattamenti fibrinolitici.

Costi. In uno studio di Lieu et al.¹³, basato sull'assunzione di diversi scenari logistici, si dimostra che il rapporto costo/efficacia dell'angioplastica è fortemente condizionato da una soglia di volume minimo (> 150 angioplastiche primarie per anno); al di sotto di tale soglia il costo immediato per un'angioplastica primaria risulta fortemente aumentato. Il costo è invece molto ridotto nello scenario logistico più favorevole, e cioè quello di un centro ad alto volume, dove sia già presente un laboratorio potenzialmente attivo 24 ore al giorno e con back-up cardiocirurgico. Tale studio suggerisce l'opportunità di una regionalizzazione dei programmi di angioplastica primaria. Tale ipotesi è stata anche ribadita in un recente editoriale da Serruys e Kay¹⁴.

Il Secondo Registro americano dell'Infarto Miocardico. Un recente studio di popolazione condotto dagli investigatori del Secondo Registro americano dell'Infarto Miocardico ha confrontato il diverso impatto del volume di attività del centro sulla sopravvivenza dopo fibrinolisi e dopo angioplastica primaria¹⁵. Questo Registro ha raccolto i dati relativi a 772 586 pazienti con infarto miocardico acuto ricoverati in 1470 ospedali nel periodo 1994-1998. Per lo studio relativo al rapporto tra sopravvivenza e volume di attività sono stati selezionati 966 ospedali. Complessivamente sono riportati i dati relativi a 36 535 pazienti trattati con angioplastica primaria in 450 ospedali, e quelli relativi a 55 666 pazienti trattati con fibrinolisi in 516 ospedali. I relativi quartili e numero di pazienti nei due gruppi erano i seguenti: 1) angioplastica primaria 5-11/anno 2825 pazienti, 12-20/anno 5245, 21-33/anno 9303, > 33/anno 19 162; 2) fibrinolisi 5-15/anno 3929, 16-28/anno 8385, 29-45/anno 14 694, > 45/anno 28 658. Nei centri ad alto volume l'intervallo di tempo mediano tra l'ammissione del paziente ed il trattamento ripercussivo era significativamente inferiore rispetto ai centri a basso volume. Per la fibrinolisi tale intervallo era 40.2 min per il quartile più alto e di 48.6 min per il quartile più basso. Per l'angioplastica primaria l'intervallo di tempo mediano tra l'ammissione in ospedale ed il trattamento era 118.8

min per il quartile più alto e 129.0 min per il quartile più basso. La mortalità ospedaliera è risultata 7.7% nei centri a basso volume e 5.7% nei centri ad alto volume ($p < 0.001$). Questa differenza era evidente solo nei pazienti trattati con angioplastica primaria mentre non vi era differenza tra quartili per i pazienti trattati con fibrinolisi (mortalità 7% nel quartile più alto e 6.9% nel quartile più basso). Per i pazienti trattati con angioplastica primaria il rischio relativo era 0.87 (0.71-1.07) nel secondo quartile, 0.83 (0.69-1.01) nel terzo quartile, 0.72 (0.60-0.87) nel quarto quartile. Queste differenze si traducevano in una mortalità del 28% più bassa nei pazienti trattati con angioplastica primaria nei centri ad alto volume (2 morti in meno ogni 100 trattati). Questo studio dimostra che, analogamente ai trattamenti ripercussivi elettivi, nei centri ad alto volume di procedure di angioplastica primaria la mortalità ospedaliera per infarto è inferiore a quella dei centri a basso volume, e che inoltre nei centri ad alto volume il trattamento ripercussivo è somministrato più precocemente. Risulta perciò definitivamente confermato che l'impatto in termini di mortalità dell'angioplastica primaria è fortemente dipendente dal modello organizzativo in cui è eseguita, e che esiste come per le procedure di rivascolarizzazione elettive una relazione inversa tra volume delle procedure e mortalità. Tale relazione invece non esiste per la fibrinolisi, la quale può ampiamente prescindere da particolari modelli organizzativi e logistici. Ma il dato più importante e niente affatto considerato nello studio degli investigatori del Registro, è che il confronto tra centri ad alto volume e centri a basso volume è definito in quartili rispetto ai volumi di attività reali e non a quelli che possono essere considerati ottimali. Con questa metodologia sono definiti centri ad alto volume quelli che eseguono più di 33 angioplastiche primarie per anno. Nello studio in esame i centri con queste caratteristiche sono 112 con un volume di attività di 36 535 angioplastiche primarie in un periodo di 4 anni. Questo significa che ogni centro ha eseguito in media 81 angioplastiche primarie per anno, valore che non definisce un "alto" volume di attività. A questa attività è associato un tempo di ammissione in ospedale-somministrazione del trattamento di circa 2 ore, valore di gran lunga superiore a quello stabilito dalle linee guida per il trattamento dell'infarto miocardico acuto e che esprime importanti limiti organizzativi dei centri presi in esame. Probabilmente se gli investigatori del Registro avessero eseguito il confronto prendendo in esame centri con un volume di attività superiore alle 150 procedure per anno, l'impatto del volume delle procedure sulla riduzione della mortalità sarebbe risultato ancora più forte.

Conclusioni

La diffusione della ricanalizzazione meccanica nei pazienti con infarto miocardico acuto è limitata princi-

palmente dal fatto che il favorevole rapporto costo/efficacia di questa strategia terapeutica non è costante, ma fortemente condizionato da variabili logistiche-organizzative. La principale di queste variabili è l'esistenza in un centro di un programma specifico di angioplastica primaria. Questa definizione comprende un modello organizzativo specificamente realizzato per il conseguimento della massima efficacia della ricanalizzazione meccanica coniugata con la massima riduzione dei costi. Questi obiettivi sono in parte definiti da linee guida delle principali società scientifiche, ma vengono frequentemente disattesi riducendo l'efficienza (rapporto tra costi ed efficacia) di questa strategia terapeutica in maniera drammatica, come dimostrato da alcuni studi randomizzati e di popolazione.

Riassunto

Studi randomizzati di confronto tra angioplastica primaria e fibrinolisi hanno dimostrato la superiorità della prima nel produrre un'efficace ricanalizzazione del vaso di necrosi e di conseguenza nel ridurre la mortalità e l'incidenza di reinfarto e ischemia ricorrente. Tuttavia, l'efficacia clinica dell'angioplastica primaria è fortemente dipendente dai modelli logistici adottati. Studi di popolazione e lo studio GUSTO IIb non hanno dimostrato una significativa riduzione di mortalità con l'angioplastica primaria rispetto alla fibrinolisi nel "mondo reale". Pertanto, un programma di angioplastica primaria dovrebbe essere considerato solo nei casi in cui possono essere attuati modelli di elevato livello organizzativo, che includono il back-up chirurgico, un centro ad alto volume di attività, ed un'efficiente rete di trasporto dei pazienti. Analisi di costo/efficacia supportano la regionalizzazione dei programmi di angioplastica primaria.

Parole chiave: Infarto miocardico acuto; Angioplastica primaria.

Bibliografia

1. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large ran-

- domized trial of myocardial reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1923-8.
2. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
3. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
4. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: in-hospital and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 294-300.
5. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and noncandidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 76: 7-12.
6. The GUSTO Investigators. A clinical trial comparing primary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
7. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: 14-20.
8. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
9. Rogers WJ, Dean LS, Moore PR, et al. Comparison of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 111-8.
10. Every NR, Parsons LS, Hlaki M, et al. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
11. 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.
12. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-428.
13. Lieu TA, Gurley RJ, Lundstrom RJ, et al. Projected cost-effectiveness of primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1741-50.
14. Serruys PW, Kay IP. Cardiogenic shock: a failure in reperfusion. Time for a strategic change? *Eur Heart J* 1999; 20: 88-9.
15. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-80.