

Management e qualità Trasferimento dei pazienti con infarto miocardico acuto ad elevato rischio per eseguire angioplastica coronarica. Alcune considerazioni

Piero Cesaroni, Ernesto Sgarbi

Unità Operativa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera "San Salvatore", Pesaro

Key words:

Acute myocardial
infarction;
Coronary angioplasty;
Thrombolysis.

For invasive therapeutic options in patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals without angioplasty facilities, immediate transfer to a referral "tertiary" center is needed. The background for this therapeutic strategy is the benefit in clinical outcome of primary coronary angioplasty when compared with thrombolysis, especially for high risk patients with acute myocardial infarction. Rescue coronary angioplasty also is interesting, because of additional delay due to transfer. A functional example of interhospital "network" is Zwolle (The Netherlands) where Weezenlanden Hospital is a referral center performing primary angioplasty in many high risk patients with acute myocardial infarction transferred from community hospitals. A large multicenter randomized trial is needed to compare thrombolysis in a local hospital with primary angioplasty after transfer. However available studies show feasibility and safety of such a therapeutic option. Organizing implications are very complex; moreover rational and homogeneous territorial distribution of hospitals with coronary angioplasty facilities is needed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (10): 1339-1343)

Ricevuto il 24 maggio
2000; nuova stesura
l'11 luglio 2000; accettato
il 2 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Piero Cesaroni

Via Fattori, 34
61100 Pesaro
E-mail: cesa50@libero.it

Da quando la relazione tra riperfusione precoce, salvataggio miocardico ed aumento della sopravvivenza è stata definitivamente dimostrata, il principale obiettivo terapeutico nell'infarto miocardico acuto è ripristinare nel più breve tempo possibile il flusso ematico nel territorio ischemico. Le opzioni per ottenere questo risultato sono a tutti note: fibrinolisi, angioplastica coronarica (PTCA) primaria, PTCA *rescue* e by-pass aortocoronarico.

Una struttura ospedaliera che ha a disposizione tutte queste possibilità terapeutiche potrà adottare quella ritenuta più opportuna in base alla tipologia del paziente, alle caratteristiche operative del Centro e ad eventuali protocolli prestabiliti. In caso di ospedali non dotati di Emodinamica e di Cardiocirurgia, una strategia invasiva comporta inevitabilmente il trasferimento urgente del paziente presso il Centro "terziario" di riferimento. Un simile approccio terapeutico per tutti gli infarti miocardici acuti ad elevato rischio che si presentino in un ospedale "periferico" non può prescindere da alcune considerazioni riguardanti: a) il razionale di tale opzione, b) gli esempi

di "reti ospedaliere" già attuate e funzionanti, c) la validità della strategia in base ai dati della letteratura, d) le implicazioni strettamente organizzative.

Razionale

Il razionale per eventuali sforzi organizzativi consiste nei migliori risultati ottenuti dalla PTCA primaria rispetto alla fibrinolisi¹⁻⁴, in particolare negli infarti miocardici ad elevato rischio⁵⁻⁸. Non è peraltro facile stabilire con completezza quali siano gli infarti "ad elevato rischio". È opinione comune che l'estensione dell'area di necrosi, l'età avanzata, la presenza di compromissione emodinamica, un pregresso infarto miocardico (in particolare eterosede), le controindicazioni alla fibrinolisi, siano tutti elementi prognosticamente sfavorevoli tali da poter indirizzare al trattamento invasivo.

Anche il ricovero tardivo può indurre a preferire la PTCA considerando che, contrariamente alla fibrinolisi, la mortalità ospedaliera con angioplastica primaria si

mantiene quasi costante tra la seconda e la dodicesima ora dall'esordio della sintomatologia, come evidenziato dai ricercatori dello studio PAMI-2⁹. Il ruolo ormai consolidato della PTCA primaria ha indotto a considerare tale procedura pienamente "alternativa" alla fibrinolisi dagli autori delle recenti linee guida American College of Cardiology/American Heart Association sulla terapia dell'infarto miocardico acuto¹⁰. In tale documento l'angioplastica primaria è collocata in classe I con ampi margini di tempo dall'esordio dei sintomi (entro 12 ore; oltre 12 ore in caso di persistenti sintomi ischemici; entro 18 ore in caso di shock cardiogeno). Viene peraltro raccomandato un tempo ammissione-angioplastica di 90 ± 30 min, e questo intervallo è più difficile da rispettare qualora il paziente si presenti in un ospedale periferico con successivo trasferimento ad un Centro di terzo livello. Per la pratica della PTCA primaria le linee guida specificano i requisiti necessari per l'ospedale (> 200 PTCA/anno; Cardiochirurgia) e per l'operatore (> 75 PTCA/anno). In effetti qualsiasi modello organizzativo non può prescindere dalla presenza di un Centro ad elevato volume di procedure con un programma dedicato di PTCA primaria. I risultati in termini di *outcome* sono fortemente condizionati da questa variabile, come dimostra la recente analisi del National Registry of Myocardial Infarction 2¹¹. Nei 257 602 pazienti trattati con PTCA primaria in 450 ospedali diversi viene infatti documentata una stretta relazione tra volume di procedure, esperienza degli operatori e sopravvivenza; in particolare la mortalità è risultata del 28% inferiore tra i pazienti trattati negli ospedali compresi nel quartile a più elevato volume (> 33 PTCA primarie/anno) rispetto a quelli del quartile più basso (5-11 PTCA primarie/anno). Anche sotto il profilo costo-efficacia le caratteristiche del Centro di riferimento sono determinanti. Nell'articolata analisi costo-efficacia della terapia trombolitica e PTCA primaria pubblicata da Lieu et al.¹² vengono considerati diversi scenari organizzativi, compreso il ritardo del trattamento dovuto al trasferimento dei pazienti. Si dimostra che in condizioni di *efficacy* (Centro di riferimento con elevato volume di procedure ed adeguata esperienza operativa ed organizzativa) 1 ora di ritardo non compromette il favorevole rapporto costo-beneficio della PTCA primaria.

Per quanto riguarda la presenza della Cardiochirurgia, raccomandata dalle linee guida, dati recenti evidenziano peraltro come negli Stati Uniti e in Europa¹³ l'angioplastica primaria venga effettuata efficacemente anche in Centri non dotati di Divisione Cardiochirurgica.

Per un ospedale periferico anche la PTCA *rescue* può rivestire un ruolo importante. L'abbinamento tra strategia ripercussiva farmacologica ed invasiva è infatti teoricamente ottimale per ridurre gli effetti del ritardo dovuto al trasferimento. I risultati della PTCA *rescue* sono stati peraltro controversi, in particolare nelle esperienze apparse in letteratura alla fine degli anni '80¹⁴⁻¹⁶.

Il successivo miglioramento delle tecniche invasive ha ravvivato l'interesse verso questa opzione¹⁷⁻²⁰, ed alcuni Centri adottano una strategia combinata fibrinolisi + PTCA *rescue* "pianificata" trasferendo immediatamente gli infarti estesi all'ospedale di riferimento dopo la trombolisi, per eseguire coronarografia ed eventuale angioplastica di salvataggio in caso di insufficiente ricanalizzazione del vaso infarto-correlato²¹. Il recente studio PACT ha inoltre evidenziato che 50 mg di rt-PA in bolo endovenoso non interferiscono con i risultati della PTCA, permettendo peraltro ad un terzo dei pazienti di ottenere un'efficace ripercussione più precocemente rispetto all'angioplastica primaria²².

Esempi di "reti ospedaliere"

Un esempio di "rete ospedaliera" già da tempo efficacemente funzionante è senz'altro quello olandese (Zwolle, Weezenlanden Hospital). Come illustrato dagli stessi operatori del Centro^{23,24}, si tratta di un ospedale ad elevato volume di lavoro (1600 PTCA/anno; 1400 interventi cardiocirurgici/anno), riferimento per 15 *community hospitals*, su un territorio che conta 1 500 000 abitanti. La distanza degli ospedali periferici da Zwolle varia da 3 a 70 km; il tempo di trasporto nella maggioranza dei casi non supera i 40 min, anche perché il traffico automobilistico della zona è molto scorrevole. Il Laboratorio di Emodinamica è disponibile 24 ore/24 ore (reperibilità dello staff per notti e week-end), con back-up cardiocirurgico 24 ore/24 ore. Le abituali indicazioni al trasferimento sono: infarti anteriori, classe Killip 3 o 4, controindicazioni alla fibrinolisi in infarti estesi. Esiste ampia disponibilità di ambulanze adeguatamente attrezzate, in stretto contatto con Unità di Terapia Intensiva Coronarica e Laboratorio di Emodinamica, con possibilità di diagnosi *in loco* e trasporto diretto all'ospedale di Zwolle in caso di indicazione a PTCA primaria. L'assistenza ai pazienti trasportati è affidata a personale paramedico particolarmente addestrato; un medico a bordo è presente solo in caso di severa instabilità emodinamica od elettrica. Tale strategia terapeutica è adottata da diversi anni, e la PTCA primaria viene considerata terapia di prima scelta nell'infarto miocardico acuto²⁵. L'esempio organizzativo citato non è sicuramente l'unico, ma può essere considerato emblematico nella prospettiva di estendere a tutti gli infarti ad elevato rischio la PTCA primaria. L'impostazione organizzativa rimane ovviamente valida anche nell'ipotesi di PTCA *rescue*, come dimostrato in altre esperienze²¹.

Validità della strategia

Sono numerosi i dati della letteratura sul confronto tra PTCA primaria e fibrinolisi; non altrettanto è disponibile sulla specifica problematica del trasferimento dei

pazienti con infarto miocardico acuto da ospedali periferici a Centri “terziari”. Gli operatori del già citato ospedale di Zwolle hanno confrontato in un’analisi retrospettiva 104 pazienti con infarto ad elevato rischio provenienti da altri ospedali e trattati con PTCA primaria con 416 pazienti infartuati ricoverati direttamente all’ospedale di Zwolle e sottoposti alla stessa procedura²³. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa per quanto riguarda gli eventi (morte, reinfarto, bypass aortocoronarico, nuova PTCA) valutati a 6 mesi.

Durante il trasferimento 1 paziente è deceduto, 2 pazienti hanno presentato fibrillazione ventricolare risolta con shock elettrico. Viene sottolineato che il tempo esordio sintomi-PTCA è stato praticamente uguale nei due gruppi, perché i pazienti “esterni” compensavano il ritardo dovuto al trasferimento con una minore durata del tempo pre-coronarico e dell’intervallo tra ingresso all’ospedale di Zwolle e PTCA (rispettivamente per una maggiore severità del quadro clinico di presentazione e per la facilitazione del percorso ingresso-Emodinamica). In realtà un analogo confronto effettuato dagli stessi autori successivamente²⁴, analizzando due gruppi di infartuati con caratteristiche più bilanciate, evidenziava che i pazienti trasferiti venivano sottoposti alla PTCA con un ritardo medio di 43 min rispetto ai non trasferiti, e questo determinava un maggiore *infarct size* enzimatico ed una frazione di eiezione (angiocardioscintigrafica, valutata a 6 mesi) significativamente inferiore nel gruppo dei pazienti provenienti da altri ospedali. Peraltro la percentuale di flusso TIMI 3 ottenuta e gli eventi (intraospedalieri e a 6 mesi) non differivano in modo statisticamente significativo. Si tratta comunque di analisi retrospettive; inoltre il numero non elevato di pazienti costituisce un limite per stabilire l’equivalenza dell’*outcome* tra i due gruppi. Gli studi randomizzati che confrontano, in pazienti ricoverati in ospedali periferici, la fibrinolisi immediata con la PTCA (primaria o *rescue*) dopo trasferimento in un Centro “terziario”, sono in realtà poco numerosi. Vermeer et al.²⁶ hanno valutato in uno studio multicentrico randomizzato tre strategie ripercussive in pazienti con infarto esteso: fibrinolisi con rt-PA (75 pazienti), fibrinolisi con trasferimento immediato per eventuale PTCA *rescue* (74 pazienti), trasferimento immediato per PTCA primaria (75 pazienti). L’intervallo esordio sintomi-randomizzazione è stato 130 ± 75 min, quello randomizzazione-angiografia 90 ± 25 min. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi per quanto riguarda gli eventi (morte e reinfarto). Non si sono verificate severe complicazioni durante il trasferimento. Il recente AIR PAMI Trial²⁷, studio multicentrico randomizzato, ha confrontato la fibrinolisi in un *community hospital* vs la PTCA primaria dopo trasferimento in 138 pazienti con infarto miocardico acuto ad elevato rischio. Il tempo randomizzazione-fibrinolisi è stato 20 ± 16 min, mentre quello randomizzazione-PTCA è stato 120 ± 69 min; è stato valuta-

to il tempo iniziale di trasporto (51 ± 37 min) e quello del trasporto vero e proprio (34 ± 30 min). Nonostante questi ritardi dovuti al trasferimento è stata ottenuta una riduzione degli eventi (end-point combinato) del 44% a favore della PTCA. Tale risultato non è tuttavia considerato significativo perché il numero di pazienti arruolati (in 3 anni) è stato basso (138 su 430 previsti). Nessun paziente è deceduto né ha richiesto manovre di rianimazione durante il trasferimento. Anche gli studi randomizzati disponibili indicano quindi fattibilità e sicurezza della strategia terapeutica, con potenziali vantaggi a favore della PTCA per quanto riguarda i risultati, ma concordano sulla necessità di uno studio randomizzato di dimensioni più ampie per una valida quantificazione dei benefici.

Implicazioni organizzative

Per adottare opzioni terapeutiche invasive in tutti gli infarti miocardici acuti ad elevato rischio, anche se ricoverati in Centri periferici, le implicazioni organizzative sono senz’altro rilevanti. Per creare una “rete” efficace tra ospedali di differente livello in un determinato territorio è innanzitutto necessario regolamentare i rapporti tra le varie strutture, evitando che la decisione di trasferire un paziente sia il frutto di accordi occasionali stabiliti di volta in volta tra medici dell’ospedale periferico e “terziario” in base agli orientamenti terapeutici dei singoli sanitari e alle contingenti possibilità operative di entrambi i centri. Come da altri già evidenziato^{28,29}, esistono dei requisiti fondamentali che un’organizzazione con tali finalità deve possedere: un protocollo di intesa condiviso e rispettato, la disponibilità/obbligo del Laboratorio di Emodinamica e della Cardiocirurgia, la disponibilità continua ed immediata di un’organizzazione di trasporto del paziente in condizioni di sicurezza, la creazione di Gruppi di Studio per la valutazione dei risultati (anche sotto il profilo costo-efficacia), l’emanazione di adeguati atti amministrativi. A parte questi requisiti di carattere generale, devono essere considerate le problematiche organizzative che da un punto di vista pratico riguardano gli ospedali interessati. Ne ricordiamo alcune:

- per il Centro che “invia”: valutazione della distanza e del tempo di percorrenza, criteri di selezione del paziente e sede della selezione (Unità di Terapia Intensiva Coronarica, Pronto Soccorso, Ambulanza), disponibilità di mezzi e di personale adeguati (per qualità e quantità), terapie prima del trasferimento;
- per il Centro di riferimento: aumento numerico delle procedure, disponibilità di posti letto, organizzazione *ad hoc* per facilitare al massimo il percorso ingresso-Emodinamica.

Alcune di queste problematiche meritano un breve approfondimento. Per quanto riguarda la selezione del paziente, più ampi saranno i criteri di definizione di infarto “ad elevato rischio” maggiore sarà il numero di

pazienti idonei al trasferimento con il connesso impegno organizzativo. Il trattamento farmacologico immediato potrà comprendere, oltre alla terapia “di base”, la fibrinolisi in posologia classica in prospettiva di PTCA *rescue*, o 50 mg di rt-PA (studio PACT), o gli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa. L’impiego di questi ultimi in associazione a basse dosi di fibrinolitico risulta di particolare interesse nei pazienti trasferiti per PTCA d’emergenza. Nello studio SPEED^{30,31} il pre-trattamento con abciximab + reteplase a posologia ridotta, confrontato con il solo abciximab, ha dimostrato maggiore capacità di ricanalizzazione efficace (flusso TIMI 3) pre-PTCA ed evoluzione clinica particolarmente favorevole, con riduzione degli eventi ischemici senza incremento del rischio emorragico (*facilitated percutaneous coronary interventions*). La valutazione della distanza e del tempo di percorrenza è di importanza fondamentale perché l’intervallo tra l’ammissione in ospedale e la PTCA dovrebbe rientrare nei limiti raccomandati dalle linee guida (90 ± 30 min) o dedotti dagli studi disponibili. A tale proposito è opportuno ricordare che la distribuzione dei Laboratori di Emodinamica in Italia non è omogenea; alcune regioni ne hanno un numero rilevante, talvolta concentrato in aree ristrette, mentre altre regioni ne sono assolutamente povere. Nel secondo caso è spesso impossibile, per la vastità del territorio, ipotizzare una rete organizzativa che permetta una PTCA (primaria o *rescue*) in tempi accettabili a pazienti inviati da tutta la regione (per esempio le Marche, sede del nostro ospedale, sono dotate di un solo Laboratorio di Emodinamica e di una sola Cardiologia). Pertanto occorre indirizzare gli sforzi organizzativi in modo equilibrato tra l’istituzione di nuovi Laboratori di Cardiologia Invasiva nei territori realmente carenti e la creazione di “reti” tra ospedali per il trasporto urgente dei pazienti. In tal modo l’apertura di nuovi Laboratori di Emodinamica Interventistica in base alle esigenze territoriali garantirebbe bacini d’utenza e volumi di lavoro sufficienti per ottenere percentuali di successo ottimali nelle procedure, anche sotto il profilo costo-efficacia; inoltre la distanza degli ospedali periferici non sarebbe eccessiva per un’eventuale organizzazione atta al trasferimento del paziente in fase acuta.

Conclusioni

La prospettiva di estendere il trattamento con PTCA (primaria o *rescue*) a tutti gli infarti miocardici acuti ad elevato rischio ricoverati in ospedali privi di Emodinamica e di Cardiologia è razionale e fattibile, ma comporta un notevole impegno organizzativo e presuppone un’omogenea distribuzione territoriale dei Centri di Cardiologia Interventistica. Necessitano peraltro ampi studi randomizzati che confrontino i risultati della fibrinolisi effettuata in un ospedale periferico con quelli della PTCA primaria dopo trasferimento in Cen-

tri “terziari”. In mancanza di tali studi, le recenti linee guida American College of Cardiology/American Heart Association, in una prudente annotazione, suggeriscono che per il momento le strutture che non sono in grado di effettuare PTCA primaria non si sentano costrette a garantire in ogni modo questa procedura. È senz’altro augurabile che le nuove strategie di riperfusione farmacologica (fibrinolisi a posologia dimezzata + inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa) dimostrino negli ampi studi in corso capacità di ricanalizzazione e risultati clinici paragonabili alle procedure invasive.

Riassunto

Per adottare opzioni terapeutiche invasive in pazienti con infarto miocardico acuto ricoverati in ospedali privi di Emodinamica e di Cardiologia è necessario il trasferimento urgente presso il Centro “terziario” di riferimento. Il razionale di tale strategia terapeutica è basato sui favorevoli risultati dell’angioplastica primaria rispetto alla fibrinolisi, in particolare negli infarti miocardici ad elevato rischio. Anche l’angioplastica di salvataggio può essere presa in considerazione, per il ritardo conseguente al trasferimento. Un esempio classico di “rete” tra ospedali è quello di Zwolle (Olanda), dove l’angioplastica primaria viene eseguita in molti pazienti con infarto miocardico acuto ad elevato rischio provenienti da altri ospedali. Sono necessari ampi studi randomizzati che confrontino la fibrinolisi in un ospedale periferico con l’angioplastica primaria dopo trasferimento. Gli studi disponibili indicano comunque fattibilità e sicurezza di tale strategia terapeutica. Le implicazioni organizzative sono notevoli e presuppongono un’omogenea e razionale distribuzione dei Centri di Cardiologia Invasiva sul territorio.

Parole chiave: Infarto miocardico acuto; Angioplastica coronarica; Trombolisi.

Bibliografia

1. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-8.
2. 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.
3. Zijlstra F, Hoorntje JCA, De Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
4. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Ischemia (PAMI) Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.

5. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al. Clinical experience with primary PTCA compared with rt-PA in patients with acute myocardial infarction. A report from the second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
6. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. *Am Heart J* 1999; 137: 313-21.
7. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Systematic primary angioplasty in octogenarian and older patients. *Am Heart J* 1999; 138: 670-4.
8. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Outcome in different reperfusion strategies in patients with former contraindications to thrombolytic therapy: a comparison of primary angioplasty and tissue plasminogen activator. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 333-40.
9. Stone GW, Brodie BR, Griffin J, et al. Should the risk of delaying reperfusion prohibit inter-hospital transfer to perform primary PTCA in acute myocardial infarction? (abstr) *Circulation* 1996; 94: I-330.
10. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
11. 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.
12. Lieu TA, Gurley J, Lundstrom RJ, et al. Projected cost-effectiveness of primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1741-50.
13. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Primary angioplasty without surgical back-up at all. Results of a five year experience in a community hospital in Europe. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl A): 364A.
14. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
15. Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, et al. Thrombolysis with t-PA in acute myocardial infarction: non beneficial effect of immediate PTCA. *Lancet* 1988; 1: 197-203.
16. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies following intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-28.
17. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-4.
18. The CORAMI Study Group. Outcome of attempted rescue coronary angioplasty after failed thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 172-4.
19. Zimarino M, Corcos T, Faverau X, Garcia E, Tamburino C, Guerin Y. Predictors of short term clinical and angiographic outcome after coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36: 203-8.
20. Juliard JM, Himbert D, Golmard JL, et al. Can we provide reperfusion therapy to all unselected patients admitted with acute myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 157-64.
21. Oude Ophuis TJ, Bar FW, Vermeer F, et al. Early referral for intentional rescue PTCA after initiation of thrombolytic therapy in patients admitted to a community hospital because of a large acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 846-53.
22. 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. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
23. Zijlstra F, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, De Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 78: 333-6.
24. Liem AL, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, 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.
25. Zijlstra F, Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, Liem AL, De Boer MJ. Identical results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction admitted as a result of direct or indirect referral. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 521-4.
26. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, 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.
27. Grines CL, Balestrini C, Westerhausen DR, et al. A randomized trial of thrombolysis vs transfer for primary PTCA in high risk AMI patients: results of the AIR PAMI trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl A): 376A.
28. Merli M, Paleari G, Paino R. Aspetti organizzativi di un nuovo approccio alla terapia dell'infarto miocardico acuto. In: *Cardiologia 1999. Atti del 33° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico "A De Gasperis"*. Milano: Associazione Amici del Centro di Cardiologia e Cardiochirurgia "A De Gasperis", 2000: 15-8.
29. Klugmann S, Arbosti G, Caltagirone P, Pantè F. Le nuove prospettive di trattamento dell'infarto miocardico acuto in evoluzione nel "Sistema Milano". In: *Cardiologia 1999. Atti del 33° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico "A De Gasperis"*. Milano: Associazione Amici del Centro di Cardiologia e Cardiochirurgia "A De Gasperis", 2000: 24-6.
30. Herrmann HC, Moliterno DJ, Bode C, Betriu A, Lincoff AM, Ohman EM. Combination abciximab and reduced-dose reteplase facilitates early PCI in acute MI: results from the SPEED trial. (abstr) *Circulation* 1999; 100: I-188.
31. 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.