
TERAPIA FIBRINOLITICA O ANGIOPLASTICA PRIMARIA: UNA NON ESCLUDE L'ALTRA

Chiarella F., Nicolino A.

U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliera "Santa Corona" Pietra Ligure

Numerosi studi dimostrano il valore aggiunto della PCI (Percutaneous Coronary Intervention) rispetto alla trombolisi per quanto riguarda l'*end-point combinato morte, recidiva di infarto e stroke* nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (1). Nella maggioranza degli studi il beneficio viene mantenuto anche se la procedura necessita di trasferimento ad un altro centro. L'efficacia della trombolisi è direttamente proporzionale al tempo dall'insorgenza dei sintomi e fornisce risultati ottimali entro la prima ora. Per i Pazienti trattati con trombolisi o PCI nelle prime 3 ore vengono riportati risultati sovrapponibili in termini di mortalità (2). Il fattore tempo è decisivo, una analisi multivariata su 1200 soggetti con STEMI (ST Elevation Myocardial Infarction) sottoposti ad angioplastica primaria ha dimostrato che un tempo "*angor to TIMI 3*" superiore a 2 ore comporta una mortalità maggiore (3). L'utilità della trombolisi è confermata dal recente studio **CAPTIM** (4,5) che, a partire dall'unità mobile di soccorso, ha randomizzato 840 Pazienti con STEMI, entro 6 ore dall'esordio, a trombolisi preospedaliera con rt-PA (15 mg bolo + 50 mg/ 30 min + 35 mg 30 min) o PCI. Tutti i Pazienti hanno ricevuto ASA (da 250 mg a 500 mg e.v. o per os) ed eparina non frazionata (5000UI bolo) e sono stati, quindi, ricoverati presso un centro in grado di praticare PCI in urgenza. L'analisi stratificata in base al tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi ed il trattamento ha messo in evidenza per i Pazienti trattati entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi un trend a vantaggio della trombolisi (**Tabella I**). Il trattamento precoce con trombolisi preospedaliera dimezza la mortalità (2,2% vs 5,7%, $p=0.058$) ed influisce positivamente sulla prevenzione del deterioramento emodinamico (**Figura 1**). In questo studio il "ritardo aggiunto" per i Pazienti che venivano sottoposti a rivascolarizzazione meccanica era in media un'ora. Poiché durante il ricovero il 70% dei pazienti

trombolisati è stato sottoposto a rivascolarizzazione meccanica (procedure in urgenza 33%, di salvataggio 26%) si è andato rafforzando il concetto che i due trattamenti non solo non siano mutuamente esclusivi ma che il loro uso combinato possa essere vantaggioso per unire la disponibilità ubiquitaria della terapia medica alla efficacia ripercussiva della PCI, praticabile nei "nodi" della rete cardiologia nazionale provvisti di Cath Lab. L'importanza del tempo sull'efficacia del trattamento è ribadita dallo studio **PRAGUE 2** in cui prima del cut-off delle tre ore la mortalità tra i due trattamenti appare sovrapponibile (7,4% vs 7,3%). In questo studio, che ha arruolato 850 Pazienti con STEMI, rispetto alla mortalità non è stata riscontrata differenza tra i due trattamenti nelle prime tre ore mentre tra la terza e la dodicesima ora è stato dimostrato il beneficio della ripercussione meccanica, nonostante il maggior tempo impiegato per il trasporto verso Cath Lab. E' inoltre degno di nota che il maggior beneficio fornito dalla ripercussione meccanica nel **DANAMI 2** è stato ottenuto sulla scorta di un protocollo che prevedeva di ricorrere solo eccezionalmente alla PCI rescue. Per ottenere il maggior beneficio possibile sia dal trombolitico che dal trasferimento occorre comprimere al massimo il tempo "*angor-to-TIMI 3*" e "*door-to-TIMI 3*", entrambi correlati con la prognosi. In uno studio condotto su 1791 Pazienti con STEMI, sottoposti a PCI primaria con mortalità ad 1 anno 5,8%, il tempo "Symptom-onset-to-balloon" è risultato correlato in maniera statisticamente significativa con il risultato angiografico (flusso TIMI 3 con $p = 0.012$), e con la mortalità ad un anno ($p = 0.02$). Nei Pazienti ad alto rischio (TIMI risk score >2) vi è una correlazione lineare tra il tempo pretrattamento e la mortalità ad un anno ($p = 0.006$). Non è stata invece trovata una correlazione significativa tra tempo "*door-to-balloon*" e mortalità.

	Trombolisi preH N=419	Angioplastica primaria N= 421	P
Morte	3,8%	4,8%	0,61
ReIMA	3,7%	1,7%	0,13
Stroke	1%	0%	0,12
Ischemia ricorrente	7,2%	4%	0,09
Morte+IMA+Stroke	8,2%	6,2%	0,29
Emorragia maggiore	0,5%	0%	0,5
PTCA urgente	33%	4%	<0,0001

Tabella 1: CAPTIM Dati a 30 giorni

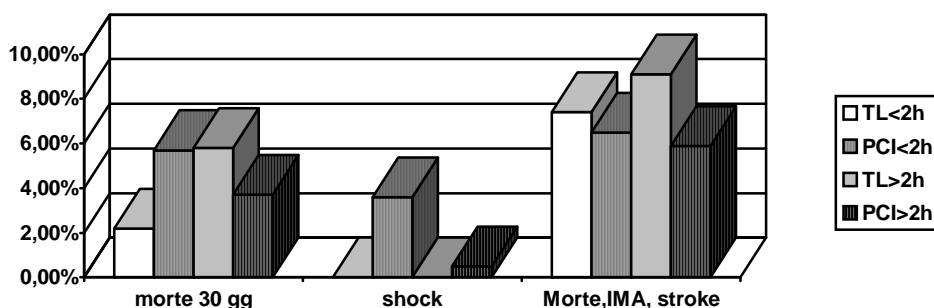


Figura I :

Studio CAPTIM: incidenza di eventi in Pazienti trattati con trombolisi o PCI in relazione al tempo pretrattamento

In particolare un tempo precoronarico maggiore di 4 ore è considerato un predittore indipendente di mortalità ad un anno ($p < 0.05$) (6). Il ritardo decisionale o l'inefficacia del trattamento ripercussivo incidono in maniera esponenziale sulla prognosi e sulla funzione cardiaca finale (7). Alcuni vantaggi della PCI primaria rispetto alla trombolisi sono da tutti condivisi: diretta verifica dell'anatomia coronaria, maggior efficacia di ricanalizzazione, minor rischio emorragico, minor reinfarto; altri, tra cui il miglioramento della sopravvivenza, sono ancora in discussione. Rimane il problematico aspetto organizzativo dovuto al limitato numero di Cath Lab disponibili g7/h24 (era il 30% delle istituzioni con UTIC nello studio **BLITZ** (8), con un tempo medio door-to-balloon di 85 m'). Una analisi del beneficio della ripercussione meccanica in ragione del *delay-to-treatment* mostra perdita del beneficio per ritardi pari o superiori a 90m'. E' da notare come tale intervallo sembri sufficiente per il trasferimento verso la più vicina sala di emodinamica, ma i dati mostrano che rispettare questa tempistica è

molto più difficile nel mondo reale rispetto al mondo dei trial. Anche i risultati dello studio **AIR-PAMI**, che riporta un ritardo medio addizionale di 52 minuti per i Pazienti che vanno incontro a PCI, induce a riflettere sui possibili benefici della terapia combinata.

In passato la associazione di trombolisi ed angioplastica aveva fornito risultati deludenti per un eccesso di mortalità verosimilmente dovuto a emorragia intinale ed embolizzazione distale. Alcuni di questi studi erano stati effettuati realizzando la procedura durante infusione di streptochinasi (9). Nella attuale epoca, caratterizzata da ordinario impiego degli antagonisti del recettore piastrinico glicoproteico e da corrente impianto di stent e di stent medicati, la disponibilità di nuovi trombolitici fibrinospecifici, tra cui il TNK, consente di mettere nuovamente alla prova la terapia combinata. La sicurezza della PCI immediatamente dopo la somministrazione di trombolitico è provata da recenti studi con evidenza di tipo B (10).

Lo studio tedesco **SIAM III** (11) ha confrontato i due tipi di approccio in 197

END POINT	PCI 6 ore	PCI 2 sett	p
Eventi ischemici a 30 gg	3,7%	24,7%	0,001
Morte+reIMA+angina+rivascolarizzazione	8,5%	30%	0,001
Eventi ischemici a 6 mesi	4,9%	28,4%	0,001
Morte+reIMA+angina+rivascolarizzazione a 6 mesi	25,6%	50,6%	0,001
FE a 6 mesi	61,5±12%	56,4±11,4%	0,018

Tabella II. End-point studio SIAM III

pazienti con STEMI, entro 12 h dai sintomi. Sono stati esclusi soggetti con controindicazioni alla terapia trombolitica, pregressa rivascolarizzazione entro 6 mesi, reinfarto omosede, insufficienza renale cronica in trattamento dialitico, anatomia coronarica sfavorevole a PCI. I Pazienti sono stati trattati con Reteplase (10 UI + 10 UI) in associazione con ASA 250 mg e.v. ed eparina non frazionata (5000 UI bolo + 800 U/h) e randomizzati a stenting immediato oppure ritardato (6 ore vs 2 settimane). In questo studio, nel solo braccio del trattamento con PCI immediata, sono stati ammessi anche Pazienti in Killip IV. La terapia combinata ha mostrato un vantaggio significativo su end-point combinato (*morte, reinfarto, angina, rivascolarizzazione*), recidive ischemiche, target lesion a 6 mesi e su funzione ventricolare sinistra a due settimane e sei mesi (**Tabella II**). In entrambi i gruppi, non sono stati registrati significativi aumenti delle complicanze emorragiche maggiori ($p=0,3$).

Altre evidenze interessanti erano state già fornite dallo studio **PACT** (12) in cui 606 Pazienti con STEMI entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi erano stati randomizzati a 50 mg di rt-PA (bolo in 3 min) o placebo seguito da controllo coronarografico immediato. I criteri di esclusione erano rappresentati da controindicazioni alla trombolisi, età maggiore di 75 anni e PTCA entro 6 mesi. I Pazienti con grave compromissione emodinamica (Killip \geq 3) sono stati inclusi nello studio. Tutti i Pazienti hanno ricevuto eparina (5000UI in bolo e 15U/kg/h per 48 h mantenendo aPTT tra 60 s e 85 s) e 325 ASA per os. I Pazienti trattati con rt-PA che al controllo angiografico avevano mostrato flusso TIMI 3 hanno proseguito il protocollo di terapia medica, altrimenti si è proceduto a rivascolarizzazione meccanica. In entrambi i Pazienti è stato previsto un controllo angiografico a una settimana. I risultati hanno mo-

strato, al controllo angiografico, una prevalenza statisticamente significativa di flusso TIMI 3 nel gruppo trombolisato, relativamente al vaso di necrosi (Figura 2). Tra i Pazienti rivascolarizzati con PCI e quelli con vaso riaperto da trombolisi vi era, a favore del gruppo terapia medica, una differenza media di 42 minuti nel tempo "angor to TIMI 3" (Figura 3). Ciò ha comportato a distanza una differenza significativa di funzione ventricolare sinistra ($p=0,004$) tra i due gruppi. Non sono state registrate differenze significative di sanguinamenti.

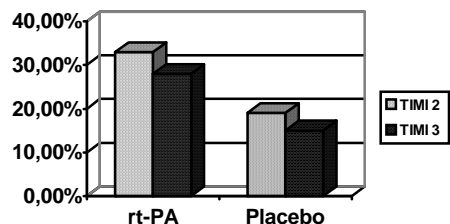


Figura 2: Studio PACT. Prevalenza statisticamente significativa ($p<0,001$) di pervietà del vaso di necrosi nel gruppo trattato.

Infine lo studio spagnolo **GRACIA-2** ha randomizzato 212 Pazienti con STEMI entro 180 minuti dall'insorgenza dei sintomi a PCI versus trombolisi con TNK ed enoxaparina seguito da coronarografia ed eventuale angioplastica entro 3-12 ore. Sono stati valutati come end-point primari l'estensione della lesione necrotica (area sottesa alle curve di CK-MB e cTn), la percentuale di risoluzione ST e la funzione ventricolare sinistra a 6 settimane. Tra i due gruppi di trattamento non sono state riscontrate differenze rispetto a dimensioni dell'area di infarto, reinfarto a sei settimane e complicanze emorragiche, ma i Pazienti trombolisati hanno mostrato più rapida risoluzione dell'ST a sei ore ($p=0,003$) e miglior flusso coronarico ($p=0,005$). Vi è oggi grande interesse per i risultati della

terapia combinata su ampie popolazioni studiate nei trial e ancor più nel mondo reale (13).

In particolare interessa sapere quanto la precoce somministrazione di trombolitico, di antagonista glicoproteico o di entrambi possa supportare con vantaggio il “delay-to-treatment” dovuto al trasferimento.

Studi in corso:

- **ADVANCE-MI:** prevede l’arruolamento di 5640 Pazienti con STEMI entro 6 ore dall’esordio, randomizzati a eptitabide vs eptitabide + TNK (entrambi i gruppi sono ulteriormente suddivisi a enoxaparina o eparina non frazionata). Per tutti i Pazienti è prevista la coronarografia con eventuale PCI entro 3 ore. L’end-point è rappresentato da morte, IMA, scompenso cardiaco a 30 giorni.
- **FINESSE:** prevede l’arruolamento di 3000 Pazienti con STEMI entro 6 ore dall’esordio randomizzati in tre bracci, rispettivamente placebo, Abciximab, Abciximab + Reteplase; tutti i Pazienti verranno immediatamente sottoposti ad angiografia ed eventuale PCI. Verrà valutato l’end-point morte, stroke, scompenso cardiaco a 90 giorni.
- **TIGER:** prevede l’arruolamento di 5000 soggetti con STEMI entro 6 ore, randomizzati a TNK ed enoxaparina vs eptitabide + metà dose TNK + enoxaparina. Dopo un controllo ECG a 60 minuti verrà effettuato lo studio emodinamico. End-point: morte, re-IMA, scompenso cardiaco, stroke a 30 giorni.

- **CARESS:** prevede arruolamento di pazienti con STEMI entro 6 ore dall’esordio dei sintomi, da sottoporre a Reteplase + Abciximab e la successiva randomizzazione a PCI immediata vs rescue (in caso di recidiva di angor, compromissione emodinamica, mancata regressione di 50% del sopralivellamento ST a 90 min). Saranno valutati i seguenti end-point: morte, re-IMA, ischemia refrattaria.

- **ASSENT-4 PCI:** prevede di arruolare 4000 soggetti con STEMI, entro 6 ore dall’esordio dei sintomi. Gli infarti verranno randomizzati ad ASA + eparina non frazionata versus ASA + eparina non frazionata + TNK e quindi sottoposti ad angioplastica primaria. End-point primari a 90 giorni: morte, scompenso cardiaco, shock cardiogeno.

E’ interessante notare come il disegno di questi studi non preveda un braccio di controllo costituito dalla PCI secondo il modello “tradizionale”.

Concludendo, non disponiamo ancora di dati conclusivi per raccomandare per il Paziente con infarto miocardio acuto caratterizzato da sopralivellamento del tratto ST un approccio costituito da trombolisi immediata seguita al più presto da PCI, tuttavia non pochi elementi hanno aperto uno spiraglio in questa direzione. Gli studi di cui abbiamo riportato il disegno potranno rispondere alle nostre domande sulla migliore strategia da seguire per utilizzare al meglio il tempo a disposizione e per ottenere in modo duraturo un adeguato flusso coronarico.

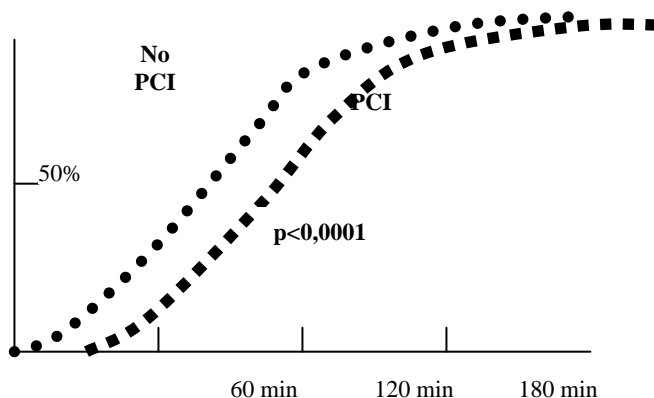


Figura 3. Studio PACT Distribuzione della frequenza cumulativa di TIMI 3 nei Pazienti trattati con PTCA o no.

Bibliografia

1. Weaver W.D. e coll. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 278: 2093-2098
2. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. Long distance transport for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104
3. Juliard J.M., Feldman L.J., Golmard J.L. et al. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) time. *Am J Cardiol* 2003;91:1401-1405
4. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. Primary angioplasty versus pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-29
5. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S. et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty- data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856
6. De Luca , Suryapranata H, Zijlstra et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 17;42(6):991-7
7. Dalby M., Bouzamondo A., Lechat P. et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. A meta-analysis. *Circ* 2003; 108:1809-1814
8. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S et al. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network. The BLITZ Study. *Eur Heart* 2003; 24:1616-1629
9. Zijlstra F. de Boer M. J., Hoorntje J., et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:680-684
10. L. Polonsky, Gasior M., Wasilewski J. et al. Outcomes of primary coronary angioplasty and angioplasty after thrombolysis in the treatment of 374 consecutive patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145:855-871
11. Scheller B., Hennen B., Hammer B. et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:634-641
12. Ross A.M., Coyne K.S., Reiner J.S. 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
13. Topol E.J. Current status and future prospects for acute myocardial infarction therapy. *Circulation* 2003; 108[suppl III]:III-6-III-13