

LA TROMBOLISI : AVRÀ ANCORA UN RUOLO ?

L. Oltrona Visconti

Divisione di Cardiologia

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino – Genova

Da quando il ruolo del trombo intracoronarico nella patogenesi di un episodio coronarico acuto a ST sopraslivellato è ampiamente dimostrato, la trombolisi è lo strumento principale capace di ripristinare un valido flusso nel vaso coronarico causa della necrosi miocardica. L' utilizzo esteso della trombolisi ha ottenuto nei pazienti con infarto acuto una evidente riduzione della mortalità. Negli anni 90 una nuova modalità di riperfusione coronarica, l' angioplastica diretta della stenosi colpevole dell' ischemia acuta, ha ottenuto una ancor più significativa riduzione della mortalità e degli eventi coronarici a distanza.

Di conseguenza, negli ultimi 10-15 anni, abbiamo assistito a un vivace dibattito scientifico su quale sia il miglior trattamento riperfusivo dell' infarto miocardico acuto a ST sopraslivellato. E' tuttavia importante osservare come questa disputa scientifica sia di fatto limitata dalla mancanza di trial che prevedono su ampie popolazioni un confronto diretto tra le due metodiche. Le metanalisi di una serie di studi di dimensioni medio-piccole indicano che l' angioplastica primaria ottiene un miglior risultato clinico rispetto alla trombolisi.(1) Complessivamente la trombolisi rimane comunque il trattamento più utilizzato nell' infarto miocardico acuto.

I principali vantaggi della trombolisi sono costituiti dalla rapidità e facilità di somministrazione e dai costi ridotti; i vantaggi dell' angioplastica primaria sono l' entità, la completezza e la persistenza della riperfusione coronarica, l' apparente miglior outcome clinico e il minor rischio di gravi emorragie. Il confronto tra le due modalità riperfusive deve tener conto delle caratteristiche di questi due trattamenti. In realtà oggi si tende, a differenza degli anni passati, a uscire da una logica di confronto tra le diverse modalità riperfusive disponibili. Infatti vi è una crescente consapevolezza che la trombolisi si sia ritagliata nel tempo un ruolo specifico e ben definito nella terapia dell' infarto acuto. Da quando infatti sono emersi nella loro consistenza i dati relativi all' efficacia e alla sicurezza dell' infusione di un singolo bolo rapido di tenecteplase,(2) lo scenario dell' utilizzo nella pratica clinica della trombolisi è mutato profondamente : da una parte è

stata riconosciuta, sulla base di dati provenienti da metanalisi, la superiorità dell' angioplastica primaria, se eseguita da un team esperto entro 90 minuti dalla presentazione, rispetto alla trombolisi somministrata in Ospedale (3,4).

Sono tuttavia emerse, nel tentativo di differenziare scenari diversi nei quali somministrare al singolo paziente la terapia più efficace, alcune variabili che possono mutare l' indicazione assoluta a trattare tutti i pazienti comunque con angioplastica primaria.

Le variabili necessarie e determinanti per stabilire la modalità di una terapia riperfusiva sono infatti il tempo trascorso dall' inizio dei sintomi, il profilo di rischio del paziente, la presenza di controindicazioni alla trombolisi, le risorse disponibili per procedure interventistiche e tempo di trasporto del paziente a un laboratorio esperto in angioplastica primaria.

Il moderno approccio alla scelta riperfusiva deriva dalla combinazione di queste variabili, tenendo conto che il principale obiettivo di una comunità medico-scientifica è quello di mettere in atto tutti gli strumenti possibili per ottenere nel maggior numero di pazienti una riperfusione rapida, completa e duratura nel minor tempo possibile. Al fine di elargire una cura adeguata al paziente colpito da infarto acuto, le prestazioni sanitarie erogate vanno considerate in un sistema definibile come "gestione della fase iperacuta dell' infarto" che comprende la sensibilizzazione della popolazione al riconoscimento dei sintomi, l' efficienza del soccorso e della cura preospedaliera, la riduzione del possibile ritardo intraospedaliero, la disponibilità e l' efficienza dei laboratori di emodinamica che devono essere attivi 24 ore al giorno.

L' utilizzo della trombolisi, sia preospedaliera sia intraospedaliera, non può prescindere al momento attuale da un contesto nel quale va valutata l' efficienza di tutto il sistema gestionale dell' infarto acuto.

La questione dei tempi

I criteri temporali unanimemente riconosciuti per legittimare l' impiego della riperfusione sono stati stabiliti in un tempo door to needle (dal contatto medico all' inizio della trombolisi) di 30 mi-

nuti e in un tempo door to ballon (dal contatto medico alla dilatazione del pallone dell' angioplastica) di 90 minuti; questi sono considerati non tanto ideali quanto tempi massimi accettabili per fornire una prestazione efficiente e appropriata. In effetti la scelta della soluzione ripercussiva va inquadrata, come già sottolineato, in un sistema gestionale del soccorso all' infarto acuto. A livello della popolazione debbono essere condotte iniziative di sensibilizzazione al riconoscimento dei sintomi di un possibile infarto e alla conseguente chiamata di allarme. Questa deve essere il più possibile indirizzata al 118 : la quota di pazienti che giungono in Ospedale soccorsi dal 118 è ancora troppo esigua, anche se crescente (5,6). A sua volta il 118 deve essere in grado di registrare e trasmettere prima di arrivare in Ospedale un tracciato elettrocardiografico, atto che è stato dimostrato migliorare l' efficienza dell' intervento (7). Passo successivo di strategica importanza è la messa in atto di qualsiasi strumento capace di ridurre il tempo (di trasporto, di ritardo intraospedaliero) di latenza alla ripercussione, qualsiasi soluzione venga adottata (trombolisi o angioplastica).

La filosofia del "tempo è muscolo" emerge infatti da dimostrazioni di alcuni anni fa che la trombolisi è tanto più efficace quanto più è somministrata vicino al tempo di insorgenza dei sintomi, (8-10) in particolar modo se il guadagno di tempo avviene nelle 1-2 ore dalla comparsa dei disturbi (7-10) Infatti la ripercussione coronarica entro 90 minuti ottiene il salvataggio di metà del miocardio a rischio, mentre il salvataggio di miocardio è ridotto dopo 4-6 ore di ischemia, a meno di preconditionamento ischemico.

Questi elementi porterebbero a identificare la trombolisi preospedaliera come lo strumento più efficace di ripercussione coronarica, determinando in alcuni casi l' aborto dell' infarto stesso; tuttavia nessun trial ha evidenziato finora la superiorità della trombolisi preospedaliera rispetto alla somministrazione del farmaco all' arrivo in Ospedale, dato che emerge peraltro da una metanalisi (11).

Lo studio che ha fornito negli anni più recenti il supporto alla soluzione della terapia fibrinolitica preospedaliera è il CAPTIM, che ha evidenziato come la trombolisi somministrata entro due ore dall' inizio dei sintomi determini una riduzione di mortalità nei confronti dell' angioplastica primaria, (12) contribuendo così alla collocazione

di questa soluzione ripercussiva all' interno delle attuali Linee Guida AHA/ACC (4).

Per quanto riguarda la ripercussione meccanica con angioplastica, l' aspetto della correlazione tra efficacia e tempo di ischemia è più controverso. Vi sono evidenze che questa relazione è significativa solamente per i pazienti in shock o in quelli ad alto rischio. Tuttavia vi sono dimostrazioni che ogni 30 minuti di tempo guadagnato tra l' inizio dei sintomi e l' angioplastica primaria vi è una riduzione del rischio relativo del 7.5% di mortalità a un anno (13).

Da queste considerazioni emerge che il tempo è uno dei principali determinanti del successo di ogni intervento di ripercussione, che il tempo tra il contatto medico e la ripercussione deve essere contenuto in 90 minuti, che è cruciale intervenire il più presto possibile nelle primissime ore dall' inizio dei sintomi, che la trombolisi, verosimilmente somministrata prima dell' arrivo in Ospedale, sembra avere pari o maggiore efficacia rispetto all' angioplastica primaria entro due ore dall' inizio dei sintomi (4,14).

Profilo di rischio del candidato a ripercussione

E' stato dimostrato che con l' aumento del rischio di morte del paziente colpito di infarto l' angioplastica primaria risulta superiore alla trombolisi nel ridurre l' incidenza di eventi a distanza. Questa evidenza si basa su alcuni modelli di rischio, quali il TIMI risk score e il TIMI risk index, ricavati retrospettivamente da ampie casistiche di popolazioni partecipanti a trial clinici (15-17). La superiorità dell' approccio meccanico rispetto a quello farmacologico si evidenzia per uno degli estremi di questo spettro del rischio, ovvero la condizione di shock o di compromissione del compenso cardiocircolatorio (18,19).

Rischio di sanguinamento

Oltre all' eventuale presenza di controindicazioni alla trombolisi, al momento della scelta della terapia ripercussiva va valutata attentamente l' eventuale rischio di sanguinamento. Quanto più elevato è questo rischio, tanto più va privilegiata, se possibile, l' angioplastica primaria. Qualora questa opzione non fosse disponibile, la somministrazione di trombolitico va bilanciata in termini di costo-beneficio, utilizzando, se necessario, degli scores che sono stati opportunamente formulati (20). Dalle evidenze disponibili emerge che oggi la trombolisi, rispetto all' angioplastica primaria, trova la sua principale colloca-

zione nel paziente a basso rischio di mortalità e con un basso profilo di rischio di sanguinamento.

Disponibilità dei laboratori di emodinamica e tempo di trasporto a un laboratorio esperto

L'angioplastica primaria si è dimostrata superiore rispetto alla trombolisi soprattutto nel ridurre, oltre alla mortalità, la recidiva di infarto miocardico (1). Ovviamente il fattore principale che orienta la scelta ripercussiva verso la soluzione meccanica è la disponibilità di un laboratorio di emodinamica interventistica che deve possedere alcuni requisiti: A) effettuare l'attività di angioplastica primaria 24 ore al giorno B) avere sufficiente esperienza, ovvero svolgere un certo volume di attività di angioplastica dell'infarto acuto C) essere logisticamente accessibile in un arco contenuto di tempo. Infatti i risultati dei trial che evidenziano la superiorità dell'angioplastica primaria sulla trombolisi sono stati condotti generalmente in centri ad alto volume con team esperti: i risultati ottenuti in queste circostanze non sono universalmente generalizzabili. Gli operatori dell'angioplastica primaria debbono garantire attività e preparazione costanti (21). Pertanto, in base a queste considerazioni, la strategia gestionale dell'infarto acuto di una certa area geografica deve tener conto della qualità della performance del laboratorio di riferimento per l'angioplastica primaria. Inoltre, poiché quanto più si instaura un ritardo nell'effettuare la rivascolarizzazione meccanica tanto più il guadagno dell'angioplastica primaria sulla fibrinolisi diminuisce,(22,23) bisogna tenere ben presente che, essendo il fine della terapia dell'infarto acuto non tanto quello di effettuare a tutti i costi l'angioplastica primaria, ma piuttosto quello di ripercendere la coronaria occlusa il più presto possibile, la fibrinolisi può essere somministrata più precocemente e più facilmente dell'angioplastica primaria.

In base a questo razionale l'angioplastica primaria non va preferita alla trombolisi se il tempo potenziale stimato tra l'effettuazione della prima e la somministrazione della seconda è superiore a 60 minuti (22).

Questa logica va tenuta in particolar conto in relazione alla problematica del trasporto organizzato di un paziente con infarto acuto da un Centro periferico verso un Centro che funge da hub per praticare l'angioplastica primaria: solamente se il sistema del soccorso garantisce una differenza tra tempo al balloon e tempo alla lysis di meno di

60 minuti va privilegiata la strategia del trasporto verso un Centro hub.

Farmacologia e rivascolarizzazione meccanica : un approccio integrato come visione futura ?

Il limite della fibrinolisi è di ottenere una completa ripercusione del vaso colpevole di necrosi miocardica (flusso TIMI-3) in non più del 65-70% dei casi, a fronte di circa 90% nei pazienti trattati con angioplastica primaria. Inoltre con la trombolisi la persistenza di una valida pervietà del vaso coronarico riaperto è meno garantita. E' stata di conseguenza valutata negli ultimi anni l'ipotesi che una combinazione di fibrinolisi seguita dall'angioplastica possa ottenere il massimo effetto di rapida, completa e sostenuta ripercusione del vaso coronarico colpevole di necrosi. Tuttavia, quando quest'ipotesi è stata validata in un'ottica di angioplastica facilitata, ovvero di far seguire alla somministrazione di trombolisi l'esecuzione quasi immediata di un'angioplastica, i risultati sono stati deludenti: la mortalità era maggiore nei pazienti randomizzati ad angioplastica facilitata rispetto ai pazienti trattati con angioplastica primaria (24). Risultano invece promettenti, anche se preliminari, i risultati degli studi che propongono una logica di sinergia tra le due soluzioni ripercussive, evitando gli effetti collaterali di un'angioplastica effettuata troppo precocemente dopo la somministrazione di un pieno dosaggio di fibrinolitico: in un numero ancora limitato di pazienti è stata dimostrata la superiorità della combinazione di fibrinolisi, seguita almeno tre ore dopo dall'angioplastica, rispetto all'angioplastica primaria, nel migliorare la ripercusione miocardica (25,26).

Attuale ruolo della trombolisi nella terapia dell'infarto miocardico acuto

Se lo scopo della terapia dell'infarto miocardico acuto è ripercendere la coronaria occlusa il più presto possibile e in modo completo e duraturo è noto ormai da anni che la trombolisi è efficace, se somministrata entro 12 ore dall'inizio dei sintomi, nel ridurre la mortalità,(27-30)⁰ riducendo l'area infartuale e la suscettibilità alla fibrillazione ventricolare e favorendo il remodeling ventricolare. La sua efficacia è dimostrata in entrambi i sessi, nei diabetici, in presenza di ipertensione, di infarto anteriore, tachicardia, progressivo infarto (27). Il beneficio della trombolisi è mantenuto a lungo termine (31,32).

In base a questa messe di dati di grande rilievo clinico il Cardiologo, il Medico del 118 o il Me-

dico del Pronto Soccorso devono ricordarsi di avere a disposizione, con la fibrinolisi, un' arma altamente efficace, di facile somministrazione, di grande rapidità d' azione.

In base alle attuali conoscenze è errato privilegiare a tutti i costi un tipo di riperfusione rispetto all' altro; la scelta va selezionata e mirata in base a una serie di circostanze. La trombolisi, rispetto all' angioplastica primaria, secondo le attuali Linee Guida, appare oggi lo strumento principale di riperfusione in condizioni ben precise: la precocità dei sintomi, la necessità di riperfondere comunque il vaso coronarico colpevole di necrosi in caso di impossibilità di effettuare un' angioplastica primaria da parte di mani esperte e in tempi efficaci e la possibilità di somministrare il farmaco fibrinolitico prima dell' arrivo in Ospedale (33). Alla luce di tutta questa serie di osservazioni il nuovo obiettivo da raggiungere nella

terapia dell' infarto potrebbe essere il cosiddetto infarto abortito, ovvero la conseguenza di un intervento di riperfusione così rapido ed efficace da non generare nemmeno un rialzo degli enzimi di necrosi miocardica.

Considerato che la terapia dell' infarto acuto a ST sopraslivellato deve essere inserita in una gestione integrata preospedaliera e ospedaliera, la trombolisi sembra aver assunto negli ultimi anni un precisa collocazione nella terapia dell' infarto acuto, laddove manca o è inefficiente la rete interospedaliera per la cura dell' infarto acuto o in caso di impossibilità di accesso in tempi brevi all' angioplastica primaria, e in caso di intervento medico estremamente ravvicinato al momento dell' esordio dei sintomi. Si è attesa di una più precisa definizione se e quando è utile effettuare un' angioplastica dopo la trombolisi.

Bibliografia

- 1) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- 2) The assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
- 3) The task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66
- 4) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:588-636.
- 5) Oltrona L, Maftrici A, Marzegalli M, et al. La gestione della fase iperacuta dell' infarto miocardico a ST sopraslivellato nella Regione Lombardia (GestIMA). *Italian Heart J, Suppl* 2005;6:489-497.
- 6) Olivari Z, Di Pede F, et al. Epidemiologia ospedaliera e caratteristiche di presentazione dell' IMA con ST sopraslivellato: dati dal registro VENERE. *Ital Heart J*, 2004, vol 5, suppl 5, 136S
- 7) Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention trial. *JAMA* 1993;270:1211-6
- 8) Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. *Circulation* 2003;107:2533-7.
- 9) Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.

- 10) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
- 11) The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.
- 12) Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Study Group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
- 13) De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223-5.
- 14) Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al, for the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- 15) Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation* 1995;91:1659-68.
- 16) Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001;358:1571-5.
- 17) Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.
- 18) Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-2.
- 19) Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1389-94.
- 20) Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000;31:1802-11.
- 21) Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;342:1573-80.
- 22) Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
- 23) Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*;2006:2019-2025.
- 24) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
- 25) Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Gonzalo Peña G, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949-960.
- 26) Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530-1538.
- 27) Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treat-

ment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402

28)ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-355.

29)Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988;2:525-530.

30)Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-22.

31)Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R, for the ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-2: 10-year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998;316:1337-43.

32)Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, et al, for the GISSI Investigators. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. *Circulation* 1998;98:2659-65

33)Bjorklund E, Stenestrand U, Lindba J, et al, on behalf of the RIKS-HIA Investigators. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006 27:1146-1152.