

Strategie riperfusive nell'infarto miocardico acuto: cosa dicono i trial

Luigi Inglese, Cecilia Fantoni

Divisione di Radiologia Interventistica Cardiovascolare, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

Key words:

Primary angioplasty;
Reperfusion; ST-elevation
myocardial infarction;
Thrombolysis.

The efficacy of reperfusion therapy, both pharmacological and mechanical, in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is time-dependent. The relation is closer the earlier we are from symptom onset and is valid for thrombolysis within 6h and for primary angioplasty till to at least the twelfth hour. Benefits of reperfusion bring to an advantage both in terms of myocardial salvage and left ventricular systolic function and in terms of quality of life and long-term survival. Although mortality and morbidity of STEMI patients have been greatly reduced in the last 20 years, the need for guideline revision and implementation remains urgent, mostly because mortality of real-world STEMI patients keeps to be always much higher compared to what reported in big randomized controlled trials. The most important indications from big trials and guidelines regarding both pharmacological and non-pharmacological reperfusion strategy in STEMI patients are discussed.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 575-605)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Inglese

Divisione di Radiologia
Interventistica
Cardiovascolare
IRCCS Policlinico
San Donato
Via Morandi, 30
20097 San Donato
Milanese (MI)
E-mail:
luigi.inglese@tin.it

Introduzione

Già in era trombolitica era stato ampiamente dimostrato che l'efficacia della terapia riperfusiva nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è tempo-dipendente^{1,2}. I benefici della riperfusione si traducono in un vantaggio sia in termini di miocardio salvato e conseguente funzione ventricolare sinistra, che in termini di qualità di vita e sopravvivenza a breve e lungo termine. La relazione risulta tanto più stretta quanto più ci si avvicina all'insorgenza dei sintomi e rimane valida per la trombolisi entro le 6h. Lo stesso assunto si è dimostrato in seguito valido anche per la strategia riperfusiva meccanica mediante angioplastica (PCI) primaria³, con la sola differenza che i benefici sembrano persistere anche tra le 6h e le 12h dall'insorgenza dei sintomi, con una riduzione sempre maggiore oltre l'ottava ora. Tra la dodicesima e la ventiquattresima ora è più corretto invece parlare di benefici "tempo-indipendenti" della PCI primaria in cui i vantaggi ottenibili sono da riferire alla teoria della "open infarct-related artery"⁴ più che alla riperfusione con conseguente salvataggio di miocardio.

Nonostante la mortalità e la morbilità post-STEMI si siano notevolmente ridotte negli ultimi 20 anni, vi è una continua necessità di revisione ed implementazione delle linee guida, soprattutto alla luce del fatto che la disparità tra la mortalità dei pazienti con STEMI del mondo reale e quella riportata nei grandi trial randomizzati controllati rimane sempre

alta, probabilmente per una migliore e più razionale logistica di intervento nei pazienti arruolati negli studi, spesso irraggiungibile nelle realtà geografiche locali.

Infine, un altro elemento da sottolineare e su cui riflettere è quello che si evince dai dati del registro GRACE⁵ in cui sono stati valutati 5170 pazienti con STEMI tra il 2003 ed il 2007: in questi 4 anni, nonostante innumerevoli campagne educative a livello medico e di popolazione, i tempi di riperfusione, sia essa farmacologica che meccanica, sono rimasti inaccettabilmente alti e soprattutto assolutamente invariati.

Trombolisi ed angioplastica primaria

Vi è ormai un consenso generale che la riperfusione meccanica mediante PCI primaria sia da preferirsi a quella farmacologica quando può essere garantita in tempi ragionevoli e da un team esperto. Tutte le metanalisi che hanno confrontato la trombolisi con la PCI primaria hanno evidenziato un netto vantaggio della riperfusione meccanica rispetto alla trombolisi, sia in termini di sopravvivenza a breve e lungo termine, che in termini di morbilità cerebro-cardiovascolare⁶. Il DANAMI-2 trial⁷ ha chiaramente dimostrato che anche per i cosiddetti Centri Spoke (senza sala di emodinamica attiva h24) sussiste un assoluto vantaggio clinico di un trasporto in tempi ragionevoli (nello studio <3h) ad un Centro Hub (con sala di emodinamica attiva h24) per ri-

perfusione meccanica rispetto alla trombolisi *in loco* e che questo vantaggio continua a permanere ed aumentare anche nel follow-up a lungo termine (oltre i 5 anni)⁸.

La trombolisi va quindi considerata desueta ed irrimediabilmente superata? Probabilmente sì nei Centri con facilitazione a PCI primaria h24, laddove la strategia meccanica è chiaramente preferibile (classe I, livello di evidenza [LOE] A). Laddove, invece, la PCI primaria non è facilmente e prontamente ottenibile, come in numerose realtà geografiche anche italiane, ed allorquando sussistano gli adeguati criteri di tempistica, la trombolisi continua a mantenere un ruolo importante e fondamentale (classe I, LOE A).

L'ultimo aggiornamento delle linee guida American College of Cardiology/American Heart Association per lo STEMI pubblicato a fine 2009⁹ fornisce chiari elementi decisionali a tal riguardo: la trombolisi rimane ancora oggi la strategia ripercussiva di prima scelta nei pazienti con STEMI che si presentano ad un Centro *Spoke* entro 4h dall'insorgenza dei sintomi, che non hanno un elevato rischio emorragico e quando la ripercussione meccanica non è facilmente ottenibile in un tempo <90 min. Alla luce dei risultati dei trial TRANSFER-AMI¹⁰ e CARESS-in-AMI¹¹, all'interno di questo gruppo di pazienti vanno poi identificati quelli a più elevato rischio (in base ad età, classe Killip, estensione dello STEMI, ecc.), che si giovano comunque di un immediato trasferimento presso un Centro *Hub* anche dopo trombolisi efficace (classe IIa, LOE B), e quelli a basso rischio per i quali non vi è evidenza che un trasferimento precoce sia opportuno se vi sono indubbi segni di ripercussione avvenuta (classe IIb, LOE C). Il *timing* ottimale dell'angiografia con eventuale PCI dopo trombolisi efficace non è tuttora chiaramente definito, anche se vi sono innumerevoli evidenze che, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, una rivascolarizzazione meccanica precoce sia di beneficio.

Entro 4h dall'insorgenza dei sintomi, se il tempo di trasporto al Centro *Hub* è <90 min, la scelta tra le due strategie ripercussive deve ponderare il rischio emorragico del paziente e le caratteristiche di rischio dell'infarto: le linee guida invitano a preferire la strategia meccanica nei pazienti a più elevato rischio sia emorragico che legato alle caratteristiche dello STEMI. Oltre 4h dall'insorgenza dei sintomi, è preferibile procedere in ogni caso al trasferimento per PCI primaria a meno di difficoltà logistiche insormontabili.

Deve ritenersi invece definitivamente superata la strategia ripercussiva combinata (attualmente classe IIb, LOE C) che prevedeva l'utilizzo di una dose piena o ridotta di trombolitico prima di una PCI comunque pianificata (PCI facilitata); ciò alla luce dell'elevato rischio emorragico di tale opzione a fronte di nessun vantaggio in termini clinici rispetto alla sola PCI primaria, come ben dimostrato dal trial ASSENT-4¹² e dal prematuramente interrotto FINESSE¹³.

Rimane invece indicato (classe IIa, LOE C) procedere a PCI di salvataggio in caso di fallimento della terapia trombolitica (assenza di segni di ripercussione od instabilità emodinamica/elettrica dopo 90 min dall'inizio della trombolisi), come chiaramente dimostrato dallo studio REACT¹⁴ e da varie metanalisi¹⁵. Anche in questo caso i vantaggi apportati dalla PCI di salvataggio sono tanto maggiori più essa è precoce rispetto all'insorgenza dei sintomi.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Prima di esporre le indicazioni attuali all'utilizzo degli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa, è corretto puntualizzare che quasi tutte le evidenze sulla loro utilità nello STEMI sono state ottenute in epoca pre-terapia con doppia antiagggregazione e solo pochi trial sino ad ora hanno riesaminato il loro beneficio nel contesto farmacologico attuale dello STEMI. È possibile quindi che il loro ruolo venga a breve rivisto e ridimensionato.

Almeno due grandi trial randomizzati controllati hanno analizzato i vantaggi dell'utilizzo degli inibitori delle GP IIb/IIIa, associati alla doppia antiagggregazione, al di fuori della sala di emodinamica, prima di una PCI primaria (cosiddetto uso *upstream*): l'On-TIME 2¹⁶ prevedeva l'uso del tirofiban, mentre il BRAVE-3¹⁷ dell'abciximab. Entrambi i trial non hanno dimostrato alcun beneficio clinico apportato dall'utilizzo *upstream* degli inibitori delle GP IIb/IIIa rispetto al loro eventuale uso in sala di emodinamica, se ritenuto necessario dall'operatore (uso *downstream*).

Alla luce di queste evidenze, secondo le ultime linee guida⁹, il loro utilizzo dovrebbe essere confinato alla sala di emodinamica in alcuni particolari sottogruppi di pazienti, come quelli ad alto rischio o con alto carico trombotico (classe IIa, LOE A per abciximab e B per tirofiban ed eptifibatide), mentre il beneficio del loro utilizzo in modalità *upstream* rimane incerto (classe IIb, LOE B). Va aggiunto che le metanalisi¹⁸ che hanno confrontato, nel contesto dei pazienti con STEMI candidati a PCI primaria, le piccole molecole con l'abciximab non hanno evidenziato alcuna differenza in termini di outcome e complicanze emorragiche.

Tienopiridine

La somministrazione precoce di una dose di carico di tienopiridine è indicata in tutti i pazienti con STEMI candidati a PCI primaria (classe I): da 300 a 600 mg di clopidogrel (LOE C)¹⁹ o 60 mg di prasugrel (LOE B)²⁰. La dose di carico ottimale di clopidogrel non è stata chiaramente definita; dosi >300 mg ottengono più velocemente un'adeguata inibizione piastrinica e soprattutto un più alto livello di inibizione assoluta, ma i benefici clinici secondari a ciò non sono stati provati. Nei pazienti che hanno ricevuto terapia trombolitica solo l'utilizzo del clopidogrel è attualmente indicato (classe I, LOE C) in quanto non vi sono dati sull'utilizzo del prasugrel in questo contesto.

La durata della terapia con doppia antiagggregazione nei pazienti con STEMI in cui è stato impiantato uno stent, sia esso medicato che non, è indicata per 12 mesi (classe I, LOE B): 75 mg/die di mantenimento per clopidogrel e 10 mg/die per prasugrel.

Lo studio TRITON-TIMI 38²⁰ ha confrontato l'utilizzo di clopidogrel vs prasugrel nei pazienti con sindrome coronarica acuta in cui veniva pianificato un intervento percutaneo: a 12 mesi si evidenziava un netto vantaggio di prasugrel in termini di riduzione di eventi cardiovascolari avversi maggiori con un significativo svantaggio in termini di eventi emorragici rispetto a clopidogrel. Alla luce di questi dati le linee guida controindicano (classe III) l'uso di prasugrel in un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio emorragico quali quelli con precedente ictus o attacco

ischemico transitorio; particolare cautela al suo impiego va inoltre prestata nei pazienti di età >75 anni e in quelli di peso <60 kg.

Anticoagulazione parenterale

Nei pazienti con STEMI candidati ad intervento percutaneo, già trattati con duplice terapia antiaggregante, è indicato un regime di anticoagulazione parenterale: nei pazienti pre-trattati con eparina non frazionata è indicato procedere con boli aggiuntivi in sala di emodinamica al fine di ottenere un adeguato livello di anticoagulazione (classe I, LOE C). Alternativamente, alla luce dei dati dello studio randomizzato HORIZONS-AMI²¹, che ha confrontato in 3602 pazienti con STEMI l'utilizzo di eparina non frazionata associata ad inibitori delle GP IIb/IIIa vs bivalirudina, dimostrando un netto vantaggio di bivalirudina in termini di riduzione di eventi emorragici, quest'ultima risulta a pari livello indicata nei pazienti candidati a PCI primaria che abbiano ricevuto o meno un pre-trattamento con eparina non frazionata (classe I, LOE B).

La bivalirudina è inoltre indicata (classe IIa, LOE B) nei pazienti con STEMI candidati a PCI primaria giudicati ad alto rischio emorragico.

Tromboaspirazione

Due recenti trial randomizzati^{22,23} hanno valutato i benefici clinico-strumentali ottenibili con la tromboaspirazione meccanica mediante dispositivi dedicati durante PCI primaria. Il TAPAS²² è uno studio monocentrico, randomizzato che ha confrontato in 1071 pazienti con STEMI il beneficio apportato dalla tromboaspirazione meccanica prima della PCI vs PCI convenzionale: nei pazienti sottoposti a tromboaspirazione si otteneva un miglior *myocardial blush grade*, una più completa risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST e soprattutto una minor incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori ad 1 anno rispetto a quelli trattati con PCI convenzionale. L'EXPIRA²³ è invece uno studio randomizzato più piccolo (175 pazienti) che ha valutato il vantaggio aggiuntivo della tromboaspirazione solo nei pazienti con flusso TIMI 0-1: anche in questo studio nei pazienti sottoposti a tromboaspirazione si ottenevano segni di migliore perfusione miocardica acuta con una corrispondente riduzione dell'area infartuale valutata con risonanza magnetica nucleare a 3 mesi.

Sulla base dei dati di questi studi e di alcune metanalisi²⁴, la tromboaspirazione meccanica durante PCI primaria viene indicata nelle ultime linee guida come di classe IIa con LOE B.

Conclusioni

Le strategie ripersive nelle sindromi coronariche acute caratterizzate da sopraslivellamento del tratto ST sono di grande impatto nell'attività quotidiana delle unità di emergenza/urgenza, di cardiologia e nei laboratori di emodinamica. L'analisi dei risultati dei grandi trial randomizzati controllati diventa dunque fondamentale per de-

cidere, di volta in volta, quella che si è dimostrata la strategia terapeutica migliore tra quelle disponibili per raggiungere la più precoce ripersione miocardica.

Riassunto

L'efficacia della terapia ripensiva, sia essa meccanica o farmacologica, nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è tempo-dipendente. La relazione risulta tanto più stretta quanto più ci si avvicina all'insorgenza dei sintomi ed è valida per la trombolisi entro le 6h e per l'angioplastica primaria sino almeno alla dodicesima ora. I benefici della ripersione si traducono in un vantaggio sia in termini di miocardio salvato e conseguente funzione ventricolare sinistra, che in termini di qualità di vita e sopravvivenza a breve e lungo termine. Nonostante la mortalità e la morbilità post-STEMI si siano notevolmente ridotte negli ultimi 20 anni, vi è una continua necessità di revisione ed implementazione delle linee guida, soprattutto alla luce del fatto che la disparità tra la reale mortalità dei pazienti con STEMI delle comunità e quella riportata nei grandi trial randomizzati rimane sempre alta. Vengono di seguito riportate le più importanti indicazioni fornite dai grandi trial e dalle linee guida riguardanti le strategie ripersive farmacologiche e non farmacologiche nei pazienti con STEMI.

Parole chiave: Angioplastica primaria; Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; Ripersione; Trombolisi.

Bibliografia

1. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
2. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
3. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1248-52.
4. Takemura G, Nakagawa M, Kanamori H, Minatoguchi S, Fujiwara H. Benefits of reperfusion beyond infarct size limitation. *Cardiovasc Res* 2009; 83: 269-76.
5. Spencer FA, Montalescot G, Fox KA, et al; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Delay to reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting to acute care hospitals: an international perspective. *Eur Heart J* 2010; 31: 1328-36.
6. 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.
7. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al; DINAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
8. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, et al; DANAMI-2 Investigators. Primary angioplasty versus fibrinolysis in acute myocardial infarction: long-term follow-up in the Danish acute myocardial infarction 2 trial. *Circulation* 2010; 121: 1484-91.
9. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline

- and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-306.
10. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705-18.
 11. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al; CARESS-in-AMI Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multi-centre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.
 12. 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.
 13. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al; FINESSE Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004; 147: E16.
 14. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-68.
 15. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 422-30.
 16. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al; On-TIME 2 Study Group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 537-46.
 17. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al; BRAVE-3 Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933-40.
 18. De Luca G, Ucci G, Casseti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1668-73.
 19. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; CURE Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
 20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
 21. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
 22. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-67.
 23. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 309-15.
 24. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2989-3001.