

La terapia riperfusiva combinata nell'infarto miocardico

Claudio Cuccia

Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, Divisione e Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Azienda Spedali Civili, Brescia

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 47S-54S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Cuccia

Via degli Eroi, 14
25050 Passirano (BS)
E-mail: cucciac@libero.it

Introduzione

Gli studi sulla trombolisi nell'infarto acuto del miocardio parrebbero indicare che si sia raggiunta una riduzione eccellente della mortalità, stabile da ormai un decennio: nello studio GUSTO I¹, svolto all'inizio degli anni '90, la mortalità fu del 6.3%, di poco superiore al 5.7% osservato circa 10 anni più tardi nello studio GUSTO V². Si sono poi aggiunti altri dati, freneticamente, a porre in risalto un ulteriore beneficio dell'angioplastica primaria sulla stessa trombolisi³⁻⁵. Dobbiamo pensare che non ci sia necessità di nuove strategie terapeutiche per migliorare la prognosi del paziente con un infarto acuto del miocardio?

Enfatizzare le attese verso la realtà è definito, a buon diritto, il "conflitto di interessi originale": ogni professionista della salute, ed ogni istituzione o impresa che operi sul mercato sanitario, è tentato di trarre una rendita di posizione sulla quale si inseriranno poi tutti gli altri conflitti settoriali di tipo economico e professionale⁶; come a dire che si rischia di presentare l'una o l'altra strategia terapeutica come la migliore, oltrepassandone i reali confini di efficacia, anche per favorire la propria peculiare competenza professionale. È giusto ricordare il richiamo all'etica fatto dalla stessa Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)⁷, che ci obbliga ad uscire dall'autoreferenzialità e ad assumere criticismo nella scelta terapeutica, che consideri una lettura attenta delle linee guida terapeutiche nel rispetto delle risorse sia generali che dei singoli centri.

Per evitare pertanto che una lettura frettolosa della letteratura dia una visione distorta della realtà, proverò a rispondere ad alcune domande. Riuscirò a far luce sul

percorso ingarbugliato della terapia dell'infarto acuto e a dimostrare che la strada da imboccare sarà quella della trombolisi preospedaliera che prepari il paziente all'angioplastica?

Prima e seconda domanda: tutti i pazienti ospedalizzati per infarto acuto vengono trattati con le terapie riperfusive? La risposta sarà: no. La dotazione tecnologica degli ospedali influisce sul numero totale di procedure riperfusive? La risposta sarà: no

Ci sono tanti modi per affrontare il problema della riperfusione, ma prima di tutto va messa in bella mostra l'ampia fetta di pazienti che, pur eleggibili, ne viene privata. Nel National Registry of Myocardial Infarction (NRM)⁸, tra il 1990 ed il 1994, si registra che solo un terzo dei pazienti giunti in ospedale per infarto miocardico ha ricevuto una terapia riperfusiva e nel periodo 1994-1998 almeno un quarto dei pazienti eleggibili alla riperfusione ne è stato privato⁹. Osservando i dati acquisiti sino all'aprile 1999 nel Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)¹⁰, gli autori lamentano le "opportunità perdute" per la riperfusione: il 30% dei pazienti eleggibili non riceveva alcuna terapia riperfusiva. La riperfusione si negava proprio ad alcune tra le categorie di pazienti con infarto a maggior rischio, come agli anziani (≥ 75 anni), a chi si presentava senza dolore ma con dispnea, ai diabetici, ai pazienti con storia di scompenso o pregresso infarto o già sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione chirurgica. La percentuale di utilizzo delle terapie riperfusive non si differenziava tra gli ospedali con o senza laboratorio di

emodinamica. Anche nell'analisi fatta tra i pazienti ricoverati dal giugno 1994 all'ottobre 1996 ed arruolati nei registri NRMI-2 e Cooperative Cardiovascular Project (CCP)¹¹, la percentuale di terapie riperfusiva è risultata solo leggermente più alta negli ospedali più attrezzati: 35.9% negli ospedali con cardiocirurgia, 32.9% negli ospedali con emodinamica invasiva, 32.5% negli ospedali senza emodinamica; è curioso poi accorgersi che la sopravvivenza a 90 giorni si è dimostrata simile tra gli ospedali a diversa dotazione tecnologica.

Ritorna in mente come la qualità della cura del paziente con infarto acuto del miocardio abbia orizzonti più ampi, che vanno al di là delle strategie riperfusiva e coinvolgano l'intero corredo terapeutico che il tempo ormai ha confermato in termini di efficacia¹².

Terza domanda: l'angioplastica primaria si è dimostrata uno strumento capace di aggiungere pazienti alla riperfusione? La risposta sarà: no

Purtroppo le strategie riperfusiva, farmacologiche o invasive, sembrano contrapporsi anziché concorrere ad aumentare il numero totale di riperfusioni. Il registro europeo European Network for Acute Coronary Treatment (ENACT)¹³ mostra come nelle nazioni dove si ricorre di più all'angioplastica primaria, la percentuale complessiva di pazienti sottoposti alle tecniche di riperfusione, invasive o non invasive, risulti minore di quanto si osservi nelle nazioni dove l'approccio invasivo è poco usato (Fig. 1). Anche negli Stati Uniti, se si confrontano i dati tra l'inizio e la fine degli anni '90, si può notare come alla diffusione dell'angioplastica primaria (dal 2.4 al 7.3%), sia corrisposta una riduzione della trombolisi (dal 34.3 al 20.8%); così, in questi 10 anni, la percentuale di pazienti che ha ricevuto una qualunque terapia di riperfusione si è ridotta dal 36.8 al

28.1%¹⁴; ed il paradosso è che proprio "i migliori ospedali d'America" dimentichino la trombolisi, senza poi compensarla con una percentuale adeguata di angioplastica primaria¹².

Quarta domanda: ha senso confrontare le due metodiche, per capire quando preferire l'una all'altra? La risposta sarà: sì

Alcuni importanti studi osservazionali di confronto tra l'angioplastica primaria e la trombolisi¹⁵⁻¹⁸ non dimostrarono un outcome migliore per i pazienti trattati con la tecnica invasiva rispetto a quelli trattati farmacologicamente. Solo recentemente, analizzando i database del Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry (MITRA) e del Myocardial Infarction Registry (MIR)¹⁹ si è cominciato a capire che tanto maggiore è il rischio dell'infarto, tanto più grande sarà il beneficio con il trattamento invasivo che non con la trombolisi: per esempio, per ottenere una vita salvata era sufficiente trattare 3 pazienti di età > 84 anni, ma ne servivano 76 di età < 55 anni, e ancora, se bastavano 5 trattamenti nel caso di infarto complicato dallo shock, ne servivano 20 in assenza di questa grave evenienza. La correlazione tra l'aumento del rischio di mortalità dell'infarto e l'aumento assoluto del beneficio con l'angioplastica primaria rispetto alla trombolisi risultava altamente significativa ($r = 0.82, p < 0.0001$).

Questo studio ha però un limite: il confronto non è stato fatto solo tra due metodiche riperfusiva, ma tra due diversi trattamenti in strutture ospedaliere profondamente differenti tra loro. Infatti circa il 90% dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria riceveva l'intero iter assistenziale nel selezionato numero di ospedali con emodinamica interventistica (18.5% degli ospedali coinvolti nel registro), mentre più del 90% dei pazienti trattati con trombolisi (50% dei quali rice-

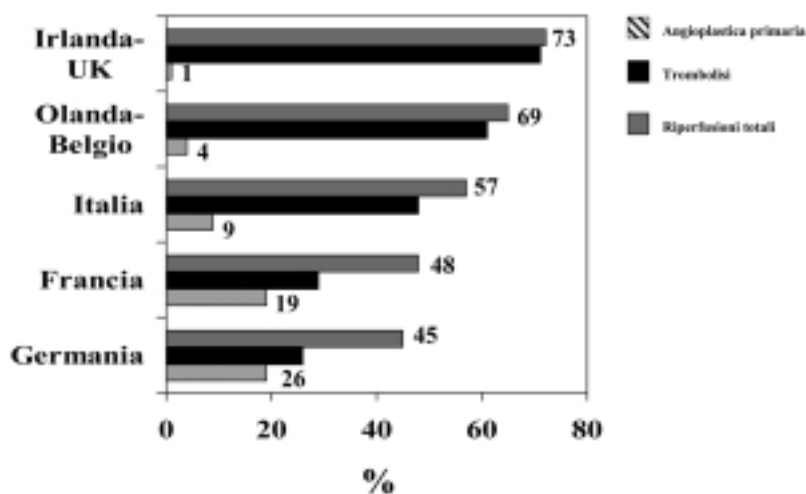


Figura 1. I numeri riportati sulla destra si riferiscono alla percentuale delle riperfusioni totali ottenute, quelli sulla sinistra alle percentuali di angioplastiche coronariche primarie. Da Fox et al.¹³, modificata.

veva la streptochinasi) risiedeva per l'intero iter assistenziale in ospedali senza possibilità di cardiologia interventistica. Inoltre, solo il 3.3% dei pazienti veniva trasferito dalle strutture senza possibilità di praticare l'angioplastica a quelle con emodinamica interventistica e questo ha senz'altro contribuito ad aumentare la differenza del risultato tra le metodiche. Non sorprende che solo negli ospedali dove si è praticata la strategia invasiva i cardiologi fossero sempre presenti e l'utilizzo dei betabloccanti e degli ACE-inibitori risultasse significativamente maggiore. Queste osservazioni non smorzano il significato dei risultati, ma sottolineano come la bontà della strategia riperfusiva intrapresa non possa che considerare il contesto generale in cui viene praticata (tipo di ospedale, aderenza alle linee guida).

Quinta domanda: esistono i presupposti per unire le due strategie? La risposta sarà: sì

Riconoscere la complementarità delle due metodiche di riperfusione è importante, se si considera che la gran parte dei pazienti eleggibili ma non trattati con la trombolisi è dovuta ad un'eccessiva percezione delle possibili complicanze, soprattutto tra chi è a maggior rischio per l'età avanzata, il sesso femminile, il ricovero tardivo, la presenza di comorbidità, oltre che in generale per la difficoltà nel porre la diagnosi di infarto, ragioni queste superabili con la disponibilità dell'angioplastica^{9,10,17,20}. Spesso i pregi di una metodica corrispondono ai difetti dell'altra: la trombolisi ha una grande accessibilità, una praticabilità molto rapida e la probabilità del suo successo è indipendente sia da chi la esegue che dal numero di infarti trattati nell'ospedale dove la si effettua. L'angioplastica primaria soffre invece di queste limitazioni, al punto da non apportare alcun vantaggio rispetto alla trombolisi se praticata in centri a scarso volume di lavoro²¹ oppure se il tempo "door-to-balloon" si protrae oltre le 2 ore²². È altresì vero che l'angioplastica primaria offre percentuali e gradi di pervietà del vaso responsabile dell'infarto di gran lunga superiori a quanto si ottenga con la miglio-

re strategia riperfusiva farmacologica, tra l'altro a rischio di stroke, reinfarto, ischemia ricorrente di molto inferiore rispetto a quanto esponga la trombolisi²³.

Il pregio assoluto della trombolisi è dunque la praticabilità (leggi: tempo) e quello dell'angioplastica primaria è l'offerta dell'eccellente grado di pervietà del vaso interessato (leggi: efficacia). È noto da anni come la precocità dell'intervento (GISSI 1)²⁴ ed il grado di flusso coronarico ottenuto (GUSTO I)¹ siano le variabili che meglio correlano con l'efficacia clinica della strategia riperfusiva.

Sembra ragionevole quindi unire le due strategie sfruttandone le caratteristiche peculiari. La figura 2 schematizza questo concetto: mostra le percentuali di pervietà raggiunte con la terapia riperfusiva farmacologica a 30 min con il 39% di flusso TIMI 3 nello studio RAPID II²⁵, a 60 min con il 48% di flusso TIMI 3 nello studio TIMI 10B²⁶, a 90 min con il 63% di flusso TIMI 3 nello studio TIMI 14²⁷ e considera poi l'inizio dell'angioplastica a 85 min, seppur in termini ottimistici poiché il riferimento è all'esperienza di Parigi, città ricca di ospedali con emodinamica interventistica collegati dall'eccellente rete di soccorso del SAMU (registro Ile de France risultati a 12 mesi, dati non pubblicati, comunicati all'ESC 2001); l'area sottesa alla curva della trombolisi prima che intersechi quella dell'angioplastica può essere letta come risparmio o guadagno, a seconda che si sia pessimisti o ottimisti, di muscolo cardiaco.

Sesta domanda: è possibile associare le due metodiche di riperfusione? La risposta sarà: sì

I primi lavori che hanno voluto testare la performance dell'angioplastica eseguita subito dopo la trombolisi furono gravati da un numero così elevato di complicanze da mandare il messaggio che una strategia escludeva l'altra, creando il solco profondo tra le due tecniche di riperfusione²⁸⁻³². Lo studio PACT³³ però, condotto con un regime fibrinolitico "short-acting" a dosaggio ridotto, dimostra che le due strategie sono compatibili, ancor di più oggi con l'introduzione degli

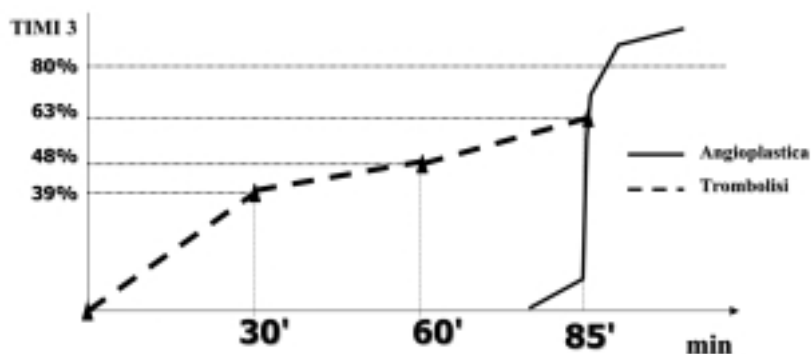


Figura 2. Relazione temporale tra le percentuali di flusso TIMI 3 ottenibili con la terapia farmacologica e con la terapia interventistica.

stent che favoriscono la stabilizzazione meccanica della placca instabile³⁴. Nello studio PACT, con la somministrazione di 50 mg di rt-PA in 3 min, si ottenne una buona pervietà dell'arteria correlata all'infarto all'arrivo in sala emodinamica (TIMI 3: 33%), senza che l'angioplastica producesse poi un numero maggiore di iclus, di emorragie gravi o di altre complicanze importanti, che non nei pazienti trattati con il placebo. L'infusione del fibrinolitico in bolo, come effettuato nello studio PACT, garantisce anche una riperfusione più rapida che non il regime standard "front-loaded" di rt-PA²³, abbrevia il "door-to-needle time"³⁵, riduce i pericolosi errori posologici^{24,36,37}, e soprattutto, grazie al vaso aperto rapidamente, migliora il risultato dell'angioplastica^{31,38}. Il bolo in dose ridotta di trombolitico agevola poi l'infusione contemporanea dei farmaci anti-glicoproteina (GP) IIb/IIIa, associazione che sembrerebbe la strategia farmacologica preparatoria più logica per facilitare l'angioplastica, vista l'efficacia degli inibitori piastrinici nelle procedure coronariche interventistiche^{39,40}. Questa associazione farmacologica si è mostrata capace di garantire un grado di pervietà del vaso correlato all'infarto migliore di quanto ottenuto con il trombolitico a dose piena^{25,41,42}. Lo studio GUSTO V² però non è riuscito a dimostrare la riduzione della mortalità con il verosimile miglioramento del grado di pervietà, ottenibile con la sola associazione farmacologica trombolisi anti-GP IIb/IIIa: ma ora sappiamo che è possibile percorrere la strada che associa la terapia farmacologica a quella invasiva.

Settima domanda: si rischia di essere identificati come visionari ipotizzando la strategia combinata trombolisi preospedaliera-angioplastica coronarica? La risposta sarà: un po' sì

Se si vuol esaltare il sinergismo delle metodiche, da entrambe se ne dovrà cogliere il meglio. La trombolisi somministrata in fase preospedaliera dà un risultato di gran lunga migliore di quanto non si ottenga praticandola in ospedale^{43,44}, tanto da assimilarne il beneficio clinico a quello offerto dall'angioplastica primaria. Nello studio CAPTIM (confronto randomizzato tra la trombolisi preospedaliera e l'angioplastica primaria), la somministrazione preospedaliera di una dose piena di rt-PA è riuscita a garantire una mortalità inferiore rispetto all'angioplastica primaria (3.8 vs 4.8%, $p = 0.60$) ed una minore comparsa di shock (2.5 vs 4.9%, $p = 0.09$), a costo però di una percentuale maggiore di reinfarto e di angioplastica urgente (3.7 vs 1.7%, $p = 0.13$; 33 vs 4%, $p < 0.01$, rispettivamente) (dati comunicati all'ESC 2001); tutto questo a ribadire, se ancora ce ne fosse bisogno, la complementarità delle metodiche. Purtroppo la deludente esperienza nell'arruolamento in Italia dei pazienti allo studio ASSENT-3 Plus indica che la trombolisi preospedaliera rimane tuttora una sfida.

Ottava domanda: sappiamo come utilizzare al meglio i farmaci prima dell'angioplastica? La risposta sarà: non ancora

I dettagli della realizzazione della strategia combinata appaiono un po' nebulosi: ad oggi, soprattutto la scelta di quale sia il miglior regime farmacologico preparatorio all'angioplastica richiede nuovi studi controllati su campioni numerosi di pazienti.

Ciononostante se ne possono discutere alcuni aspetti.

I farmaci anti-glicoproteina IIb/IIIa possono sostituirsi alla trombolisi? Nella sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST, decine di migliaia di pazienti sono stati studiati per confermare l'efficacia dei farmaci anti-GP IIb/IIIa associati alle procedure interventistiche: è un paradosso che l'infarto acuto ST sopraslivellato, senz'altro la situazione a maggior rischio trombotico per l'angioplastica, sia stato ad oggi così poco indagato. Comunque, sappiamo che i farmaci anti-GP IIb/IIIa non associati al trombolitico non riescono ad offrire percentuali elevate di TIMI 3: nello studio ADMIRAL⁴⁵ a 36 min si è ottenuto un TIMI 3 preangioplastica nel 16.8% dei pazienti trattati, nello studio GRAPE⁴⁶ a 45 min nel 18%, nello studio SPEED⁴¹ a 60 min nel 27%, nello studio TIMI 14²⁷ a 90 min nel 32%.

Il principale trial clinico controllato che abbia dato informazioni sulla riduzione di eventi gravi nell'infarto del tratto ST sopraslivellato è lo studio ADMIRAL⁴⁵. Pur mostrando un beneficio globale con l'abciximab nella riduzione degli endpoint a 30 giorni ed a 6 mesi, lo studio non ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di morte, reinfarto o rivascolarizzazione urgente nei pazienti che iniziavano il trattamento in emodinamica o in unità coronarica, forse anche per il campione non ampio di pazienti arruolati. Il beneficio clinico dell'abciximab in associazione all'angioplastica primaria ed allo stent è comparso in modo significativo solo quando il farmaco veniva usato precocemente, nel dipartimento di emergenza o meglio ancora nelle unità mobili di soccorso: "GP IIb/IIIa inhibition in primary stenting: do it early, make it easy"⁴⁷. Nello studio CADILLAC, costituito da una popolazione a più basso profilo di rischio rispetto all'ADMIRAL (risultati comunicati all'AHA 2000), l'abciximab ha sì offerto un beneficio aggiuntivo all'angioplastica primaria, ma solo se non veniva utilizzato lo stent.

È verosimile quindi che la gravità della situazione clinica giochi il ruolo principale nell'evidenziare il beneficio dell'abciximab nei pazienti sottoposti a impianto di stent. Infatti, in un recente studio non randomizzato⁴⁸, la mortalità a 2.5 anni dei pazienti con infarto acuto complicato dallo shock fu del 33, 43, 61 e 68%, rispettivamente all'utilizzo di stent più abciximab, stent da solo, angioplastica più abciximab ed angioplastica da sola (log-rank $p = 0.028$). Lo stesso risultato si è avuto in un'altra analisi osservazionale⁴⁹, sempre in pa-

zienti con infarto acuto e shock trattati con abciximab: seppure con un numero leggermente maggiore di impianto di stent tra i pazienti trattati con abciximab (59 vs 42%, $p = 0.1$), questi mostrarono a 30 giorni una percentuale di endpoint compositi significativamente inferiore (31 vs 63%, $p = 0.002$) e, come nel precedente studio, grazie al raggiungimento di gradi migliori di TIMI 3 finali.

Rimane aperta la domanda: in una strategia combinata farmacologica ed invasiva, un buon grado di pervietà precoce ottenuto con la trombolisi avrebbe portato a risultati diversi?

È sufficiente il trombolitico da solo a dose ridotta?

Lo studio PACT³³, a pieno titolo la pietra miliare della fattibilità della trombolisi preangioplastica, non è riuscito a dimostrare un beneficio dell'rt-PA sull'outcome clinico dell'angioplastica primaria: non si può escludere che la dose ridotta di trombolitico, che ha fornito un TIMI 3 solo nel 33% dei pazienti prima dell'angioplastica, non abbia facilitato sufficientemente la procedura interventistica.

È preferibile la dose piena del trombolitico, se usato da solo?

In un recente studio osservazionale francese⁵⁰, condotto su 131 pazienti consecutivi con infarto acuto ad esordio entro 12 ore (di cui il 7% in stato di shock), la dose piena di trombolitico somministrata in ambulanza (rt-PA nel 92% dei casi), seguita sistematicamente dall'angioplastica coronarica immediata (91% dei casi) e dall'impianto di stent (96% dei casi), ha prodotto una mortalità ospedaliera nel 4.6% dei casi, un reinfarto nel 2.3%, la necessità di una seconda angioplastica coronarica nel 3% e sanguinamenti maggiori nel 2.3% dei casi; il follow-up a 2 anni ha mostrato morte e reinfarto nel 10% dei casi. A 95 min dall'inizio della trombolisi (tempo mediano all'angiografia) la pervietà del vaso (TIMI 3) si è riscontrata nel 49% dei casi. In questa esperienza non si è fatto uso dell'abciximab, se non in 2 pazienti che mostrarono occlusione trombotica acuta dello stent. Anche in un precedente lavoro⁵¹, la dose piena di trombolitico somministrata in fase preospedaliera, seguita sempre dall'esame angiografico, e dall'angioplastica solo nel caso di fallimento della trombolisi (TIMI 0-1), ha garantito a 90 min un flusso TIMI 3 nel 64% dei pazienti ed un successo procedurale dell'angioplastica nel 94% dei pazienti, con una mortalità ospedaliera del 4%. Nel 10% dei pazienti la coronaria si è riuclusa: in questo lavoro però furono trattati con stent solo 4 pazienti e, come nel precedente studio, non furono somministrati farmaci anti-GP IIb/IIIa.

Cosa offre in più l'associazione di trombolitico a dose ridotta e farmaci anti-glicoproteina IIb/IIIa? Non c'è dubbio che unendo al trombolitico un farmaco anti-GP IIb/IIIa si offrirà alla successiva procedura interventistica un grado maggiore di pervietà del vaso^{25,39,40}, oltre che una facilitazione complessiva della metodica

stessa: i pazienti che, a discrezione dello sperimentatore, furono sottoposti ad angioplastica coronarica immediata nel TIMI 14²⁷ (133 pazienti, l'11% del totale degli arruolati, in un trial dove si sconsigliava l'angioplastica successiva al trattamento farmacologico) oppure nello studio SPEED⁴¹ (323 pazienti, il 61% del totale degli arruolati, in uno studio dove si incoraggiava la procedura invasiva successiva) ebbero eccellenti successi procedurali.

Ai dati di efficacia vanno però affiancati quelli di sicurezza: in pazienti con infarto acuto trattato con rt-PA a dose piena e successiva angioplastica coronarica, il rischio complessivo di sanguinamento risultò 2 volte maggiore nei pazienti che ricevettero l'abciximab (hazard risk ratio 1.9, $p = 0.04$)⁵², dato questo che concorda con quanto emerso da segnalazioni simili, pur in gruppi non numerosi di pazienti⁵³⁻⁵⁵. Per questo motivo, nel contesto di una strategia di trombolisi precoce, preospedaliera o iniziata in strutture ospedaliere senza emodinamica, seguita dalla procedura interventistica, l'alternativa farmacologica "preparatoria" rimarrà tra il solo trombolitico a dose piena (e l'anti-GP IIb/IIIa solo in caso di assoluta necessità intraprocedurale) e la dose ridotta di trombolitico più l'anti-GP IIb/IIIa. Quest'ultima associazione si è dimostrata a rischio di sanguinamento accettabile^{2,27,41}, almeno per i pazienti di età < 75 anni. Sempre a garanzia di bassi livelli di rischio emorragico, la disponibilità del tenecteplase sembra poter aggiungere, ai vantaggi della somministrazione in bolo singolo, un rischio minore di sanguinamento proprio nei pazienti più esposti a tale complicanza⁵⁶.

Ultima domanda: se il paziente giunge ripercusso, andrà comunque sottoposto ad angioplastica?

La risposta sarà: probabilmente sì

L'analisi sull'opportunità di una strategia conservativa o interventistica effettuata nei pazienti arruolati nei trial TIMI 10B e TIMI 14⁵⁷ e giunti alla coronarografia ripercussi, incoraggia l'intervento invasivo precoce dopo una trombolisi efficace: rispetto ad un atteggiamento conservativo, l'incidenza di morte o di reinfarto a 30 giorni nei pazienti ripercussi grazie alla terapia farmacologica risultò quasi dimezzata se il paziente comunque veniva immediatamente sottoposto ad angioplastica, e si riduceva addirittura ad un terzo se l'angioplastica veniva eseguita dopo almeno le prime 24 ore (tempo mediano 2.7 giorni). Non trattandosi di una randomizzazione dei pazienti alla terapia interventistica o conservativa, questi dati andranno rivalutati; ancora una volta però si rafforza il concetto dell'associazione delle metodiche, efficace anche nei pazienti che hanno tratto il miglior beneficio dal primo intervento farmacologico. Prendendo spunto dai risultati ottenuti, gli autori del suddetto lavoro propongono una nuova indagine randomizzata che consideri quattro bracci: 1) metà dose di

trombolitico ed anti-GP IIb/IIIa seguiti da strategia invasiva immediata; 2) metà dose di trombolitico e strategia invasiva immediata; 3) metà dose di trombolitico ed anti-GP IIb/IIIa e strategia invasiva solo in caso di ricorrente ischemia; 4) angioplastica primaria da sola. Pur nel rispetto dell'autorevolezza dei coordinatori dei trial TIMI, lo studio ipotizzato ci priverebbe della possibilità di conoscere il beneficio di una quinta opzione, quella della trombolisi a dose piena, praticata in bolo il più precocemente possibile, seguita da un intervento invasivo volto a perfezionarne il risultato.

Conclusioni

Come si è visto, non esiste una sola verità su quale sia la miglior strategia combinata, così come purtroppo non esiste una sola mente che organizzi sul territorio la miglior strategia terapeutica dell'infarto. Oggi il "conflitto di interessi" si realizza tra cardiologi interventisti e cardiologi clinici, tra cardiologi e medici della medicina d'urgenza, tra strutture a diversa dotazione tecnologica e a diversa risorsa economica, in una realtà dove i percorsi della qualità sono poco conosciuti e dove i risultati prodotti sono raramente registrati e quasi mai misurati. Risulta urgente che l'autorità sanitaria, sinora poco coinvolta nel tentativo di sciogliere il groviglio della matassa, ne trovi il bandolo e cominci a tracciare una strada a due corsie, quella del beneficio dell'intervento a fianco di quella del suo rischio, e che sappia valutare se il costo del pedaggio sarà proporzionato al cammino percorso.

I dati derivati dal mondo reale e dai trial ci incoraggiano a credere che la strada da percorrere sia quella della trombolisi precoce, preospedaliera o pre-unità coronarica, seguita dall'angioplastica e dallo stenting coronarico, riservando i farmaci anti-GP IIb/IIIa ai pazienti con infarto a più alto rischio. Il mondo reale però ci incita a guardare al di là del risultato della migliore strategia ripercussiva ed a concentrare i nostri sforzi all'arruolamento il più estensivo e precoce dei pazienti alla ripercussione. Alla gravità della situazione clinica dovrà poi corrispondere un pari sforzo di collaborazione tra ospedali a diversa dotazione tecnologica ed un corrispondente impiego di risorse farmacologiche e strumentali.

Bibliografia

1. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
2. Topol EJ, for the GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
3. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute my-

- ocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
4. Rogers WJ, Dean LS, Moore PB, et al. Comparison of primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 111-8.
5. 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.
6. Domenighetti G. Il conflitto originale: attese versus realtà. *L'arco di Giano* 2000; 23: 31-40.
7. Bobbio M, Geraci E, Spinsanti S, Zuppiroli A. Documento della commissione etica dell'ANMCO. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 838-43.
8. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90: 2103-14.
9. French WJ. Trends in acute myocardial infarction management: use of the National Registry of Myocardial Infarction in quality improvement. *Am J Cardiol* 2000; 85: 5B-9B.
10. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan C, Lopez-Sendon J, for the GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373-7.
11. Rogers WJ, Canto JG, Barron HV, et al. Treatment and outcome of myocardial infarction in hospitals with and without invasive capability. Investigators in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 371-9.
12. Chen J, Radford MJ, Wang J, Marciniak TA, Krumholz HM. Do "America's Best Hospitals" perform better for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 1999; 340: 286-92.
13. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G, on behalf of the ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) Investigators. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
14. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-63.
15. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
16. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) for patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM1-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
17. Berger AK, Shulman KA, Gersh BJ, et al. Primary coronary angioplasty versus thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999; 282: 341-8.
18. Danchin N, Vaur L, Genes N, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": 1-year results from a nationwide French survey. *Circulation* 1999; 99: 2639-44.
19. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarc-

- tion: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1827-35.
20. Krumholz H, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 1683-8.
 21. Canto JG, Every NR, Magid DH, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-80.
 22. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7.
 23. 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.
 24. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1: 397-402.
 25. Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation* 1996; 94: 891-8.
 26. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, et al, for the TIMI 10B Investigators. TNK tissue-plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of TIMI 10B trial. *Circulation* 1998; 98: 2805-14.
 27. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the TIMI 14 trial. *Circulation* 1999; 99: 2720-32.
 28. Topol EJ, Califf RM, George BS, et al, for the Thrombolysis in Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. 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.
 29. Simoons ML, Arnold AER, Bertriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Lancet* 1988; 1: 197-203.
 30. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI II A results. The TIMI Research Group. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
 31. SWIFT trial of delayed elective intervention vs conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ* 1991; 302: 555-60.
 32. O'Neil WW, Weintraub R, Grines CL, et al. A prospective, placebo-controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 1710-7.
 33. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al, for the PACT Investigators. 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.
 34. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
 35. Hillerman DE, Seyedroubari A, Tejani A, Wurdeman RL. Cost-minimization analysis of direct injection and infusion thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a multicenter study. (abstr) *Circulation* 1998; 98: I-381.
 36. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137: 786-91.
 37. Vorchheimer DA, Baruch L, Thompson TD, Kukin ML. North American vs non-North American streptokinase use in GUSTO I: impact of protocol deviation on mortality benefit of TPA. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl 1): I-535.
 38. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 13-8.
 39. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
 40. Topol EJ, Ferguson JJ, Weismann HF, et al, for the EPIC Investigator Group. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin β_3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 278: 479-84.
 41. Trial of abciximab with or without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies of Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000; 101: 2788-94.
 42. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AAJ, et al, for the INTRO AMI Investigators. Eptifibatid and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 377-86.
 43. Boersma E, Mass AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
 44. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
 45. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
 46. Van den Merkhof LFM, Zijlstra F, Olsson H, et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1528-32.
 47. Montalescot G. GP IIb/IIIa inhibition in primary stenting: "do it early, make it easy". *Eur Heart J* 2002; 23: 259-60.
 48. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 132-6.
 49. Giri S, Mitchel J, Azar RR, et al. Results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty plus abciximab with or without stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2002; 89: 126-31.
 50. Loubeyre C, Lefèvre T, Luovard Y, et al. Outcome after combined reperfusion therapy for acute myocardial infarction, combining pre-hospital thrombolysis with immediate

- percutaneous coronary intervention and stent. *Eur Heart J* 2001; 22: 1128-35.
51. Juliard JM, Himbert D, Cristofini P, et al. A matched comparison of the combination of pre-hospital thrombolysis and standby rescue angioplasty with primary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999; 83: 305-10.
 52. Jong P, Cohen EA, Batchelor W, et al. Bleeding risks with abciximab after full-dose thrombolysis in rescue or urgent angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 218-25.
 53. Miller JM, Smalling M, Ohman EM, et al. Effectiveness of early coronary angioplasty and abciximab for failed thrombolysis (reteplase or alteplase) during acute myocardial infarction (results from the GUSTO-III trial). *Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries*. *Am J Cardiol* 1999; 84: 779-84.
 54. Sundlof DV, Rerkpattanapitap P, Wongpraparut N, et al. Incidence of bleeding complications associated with abciximab use in conjunction with thrombolytic therapy in patients requiring percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1569-71.
 55. Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. EPIC Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1045-51.
 56. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin specific agents. A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001; 22: 2253-61.
 57. Schweiger MJ, Cannon CP, Murphy SA, et al, for the TIMI 10B and TIMI 14 Investigators. Early coronary intervention following pharmacologic therapy for acute myocardial infarction (the combined TIMI 10B-TIMI 14 experience). *Am J Cardiol* 2001; 88: 831-6.