

# LA CORONAROGRAFIA DOPO TROMBOLISI. FACCIAMO IL PUNTO DOPO GLI STUDI ASSENT E TRANSFER AMI

*F. Orso<sup>o</sup>, B. Del Taglia<sup>o\*</sup>, A.P. Maggioni\**

<sup>o</sup>Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Firenze.

<sup>o\*</sup>Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliera di Careggi, Firenze.

\*Centro Studi ANMCO, Firenze.

Come è noto, nel corso di un infarto miocardico la morte cellulare miocardica inizia già dopo 20 minuti dall'occlusione coronarica e si completa nell'arco di circa sei ore: è quindi chiaro che il principale obiettivo terapeutico consiste nel ristabilire precocemente il flusso di sangue nell'area ischemica al fine di prevenire o limitare il danno miocitario irreversibile.

Il trattamento ripervasivo precoce, mediante trombolisi sistemica o mediante angioplastica percutanea (PCI) primaria, permettendo una rapida riapertura del vaso coronarico occluso, si è dimostrato in grado di aumentare la sopravvivenza di pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Studi clinici randomizzati e studi osservazionali hanno dimostrato che, se effettuata precocemente e in centri ad elevato volume di procedure emodinamiche, la PCI è superiore al trattamento fibrinolitico essendo in grado di determinare una riduzione della mortalità di circa il 25-30%<sup>1,2</sup>. Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida americane ACC/AHA sullo STEMI<sup>3</sup> la strategia ripervasiva con PCI viene raccomandata (Classe I, livello di evidenza A) entro 90 minuti dal primo contatto medico (medico del 118 o medico del pronto soccorso) in tutti i pazienti con STEMI afferenti ad un ospedale con emodinamica. Parallelamente è stato dimostrato che l'efficacia della PCI in termini di riduzione della mortalità diminuisce all'aumentare della latenza fra comparsa dei sintomi e riapertura del vaso, così come il vantaggio nei confronti del trattamento con trombolisi sembra esaurirsi se la PCI viene eseguita dopo 90-120 minuti dall'ingresso in ospedale. A tal fine sono state messe a punto strategie organizzative ospedaliere e territoriali che hanno l'obiettivo di limitare la latenza fra ingresso in ospedale e la riapertura con PCI del vaso occluso (il cosiddetto "door to balloon time").

Va tuttavia sottolineato che sia in Europa che negli Stati Uniti non tutti gli ospedali sono dotati di un laboratorio di emodinamica oppure di un servi-

zio attivo 24 ore su 24 e che quindi il trasferimento presso un'altra struttura dotata di questo servizio potrebbe ritardare la riapertura del vaso riducendo la possibilità di salvare cellule miocardiche e riducendo gli effetti positivi della PCI in termini di riduzione della mortalità: è stato infatti calcolato che ogni 30 minuti di ritardo nella riperfusione si ha un incremento relativo di mortalità del 7.5% ad un anno <sup>4</sup>. Per ovviare a queste conseguenze e nell'ottica di ottenere rapidamente la riperfusione del vaso occluso, sono stati testati approcci riperfusivi combinati: la PCI facilitata e il cosiddetto approccio farmaco-invasivo.

La PCI facilitata consiste nel somministrare prima possibile un trattamento farmacologico con l'obiettivo di migliorare la pervietà arteriosa coronarica e conseguentemente il flusso ematico, in attesa del successivo, ma rapido trasferimento del paziente presso un ospedale dotato di sala angiografica dove possa essere effettuata la coronarografia ed eventualmente una procedura di angioplastica. I trattamenti farmacologici utilizzati a questo scopo comprendono: eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, terapia trombolitica ad alto e basso dosaggio (solitamente al 50% della dose standard) e la combinazione fra glicoproteina IIb/IIIa e terapia trombolitica a basso dosaggio. I potenziali vantaggi di questo tipo di approccio comprendono una più rapida riperfusione, una riduzione dell'area infartuale, un maggior tasso di riperfusione con punteggi di flusso TIMI più alti ed un conseguente aumento della sopravvivenza. Tuttavia gli studi clinici che hanno cercato di trasferire questi vantaggi teorici nella pratica clinica hanno purtroppo fallito nel dimostrare un vantaggio di questo approccio rispetto al trasferimento immediato presso un ospedale dotato di emodinamica per effettuare una rivascolarizzazione meccanica mediante angioplastica.

### **Le evidenze disponibili e gli studi in corso**

Una metanalisi di 17 trials clinici randomizzati che hanno confrontato l'outcome di pazienti con STEMI trattati con PCI facilitata (con eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, trombolitici da soli o in associazione, a basso dosaggio, con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa) vs PCI primaria ha infatti dimostrato che l'approccio facilitato, sebbene sia caratterizzato da un miglioramento del flusso TIMI iniziale (pre-angioplastica), non si associa ad un miglioramento degli outcome rispetto alla strategia con PCI. In aggiunta, selezionando i sei studi nei quali il regime terapeutico consisteva nella somministrazione di farmaci trombolitici, questi autori hanno rilevato un aumento statisticamente significativo di morte, re-infarto non fatale, rivascolarizzazione urgente, sanguinamento e stroke rispetto ai soggetti trattati con PCI primaria <sup>5</sup>.

L'ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention Investigators) <sup>6</sup> è il più recente, e maggiore per dimensioni, degli studi considerati nella sopracitata metanalisi. Si tratta di uno studio randomizzato, multicentrico, open label, disegnato con lo scopo di indagare se la somministrazione di tenecteplase (TNK) prima di effettuare una rivascolarizzazione meccanica mediante PCI potesse attenuare gli eventuali effetti negativi del ritardo nell'esecuzione di questa procedura. Lo studio prevedeva l'arruolamento di tutti i pazienti che

presentavano infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi. Questi erano successivamente assegnati a due strategie di trattamento distinte: PCI facilitata (esecuzione di trombolisi nelle prime 1-3 ore antecedenti la procedura di PCI) versus PCI primaria. Tutti i pazienti ricevevano aspirina (150-325 mg) e un bolo (70 U/kg, con max di 4000U nel gruppo PCI facilitata), non seguito da infusione, di eparina non frazionata. L'utilizzo dell'inibitore della glicoproteina IIb/IIIa era a discrezione del ricercatore durante la PCI primaria mentre non era consentito nel gruppo dei pazienti sottoposti a trattamento con PCI facilitata (salvo situazioni particolari quali la persistenza di un trombo di grandi dimensioni o una ricanalizzazione sub ottimale nel vaso culprit). L'endpoint primario di questo studio era la combinazione di morte, scompenso cardiaco, o shock cardiogeno entro 90 giorni dalla randomizzazione. Lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo l'arruolamento e la randomizzazione di 1667 pazienti dei 4000 inizialmente previsti, poiché il DSMB (Data and Safety Monitoring Board) ha rilevato una più elevata mortalità intraospedaliera nel gruppo PCI facilitata rispetto al gruppo PCI standard: 6% (43 di 664 pazienti) vs 3% (22 di 656 pazienti),  $p=0.0105$ . L'endpoint primario (Fig. 1) è stato raggiunto nel 19% (151/810) dei pazienti assegnati alla PCI facilitata contro un 13% (110/819) dei pazienti assegnati alla PCI primaria (RR 1.39, 95% CI 1.11-1.74;  $p=0.0045$ ). Inoltre, sempre in questo gruppo sono state notate maggiori complicanze cardiache ischemiche entro i primi 90 giorni, come il reinfarto (6% [49 di 805] vs 4% [30 di 820],  $p<0.0279$ ) o una nuova rivascolarizzazione sullo stesso vaso (7% [53 di 805] vs 3% [28 di 818],  $p<0.0041$ ). Un dato particolarmente preoccupante è stato l'alta incidenza di stroke (ischemico ed emorragico) nel gruppo PCI facilitata durante il ricovero (1.8% vs 0, 15 vs 0,  $p<0.0001$ ). Lo stroke è stata la causa principale di morte a 90 giorni in 8 dei 55 pazienti deceduti nel

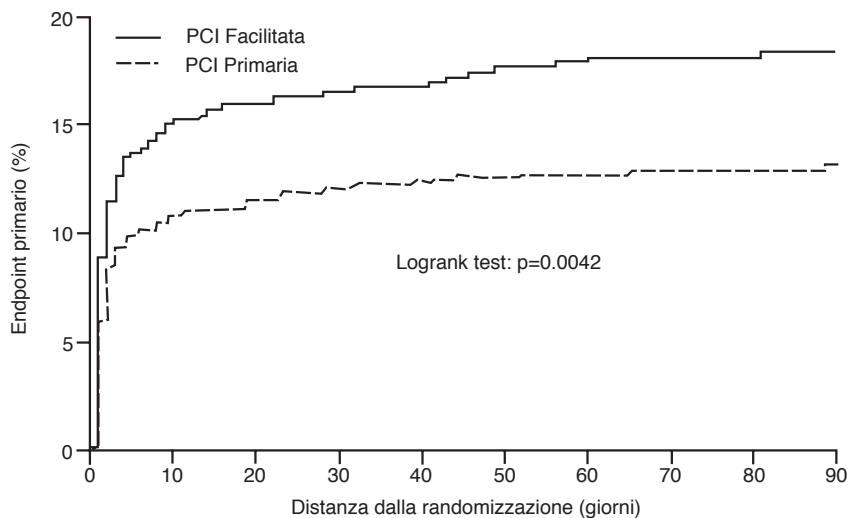


Fig. 1. Curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario (morte, scompenso cardiaco o shock cardiogeno) nello studio ASSENT-4 PCI. Modificato da (6).

gruppo PCI facilitata. L'interpretazione di questi dati ha portato a concludere che la strategia adottata per la PCI facilitata con dose piena di trombolitico si associa ad un maggior numero di eventi avversi rispetto alla PCI primaria, e quindi non può essere considerata un trattamento raccomandato. Esistono tuttavia dei problemi metodologici che possono aver condizionato questi risultati e che vanno considerati nell'interpretazione dei risultati. Il ritardo medio dall'insorgenza dei sintomi al primo intervento di PCI è stato simile nei due gruppi (4 ore); tuttavia il bolo di TNK veniva somministrato ben oltre le due ore (mediana 2.6 ore) dall'insorgenza dei sintomi nella maggioranza dei pazienti, un tempo molto vicino ai tempi ai quali è noto che i benefici del trattamento trombolitico si riducono drammaticamente. In questo senso si spiega la mortalità più bassa nel sottogruppo di pazienti che ricevevano il trattamento trombolitico in ambulanza rispetto a coloro che lo ricevevano in un ospedale non dotato di emodinamica. Inoltre, il tempo medio tra la somministrazione del trombolitico e la successiva PCI è stato di 104 minuti, probabilmente non sufficiente per una piena efficacia dell'azione trombolitica. Ma ancora più rilevante è che la mediana della latenza fra randomizzazione e PCI nel gruppo con PCI primaria è stata di 107 minuti: considerando con buona approssimazione il momento della randomizzazione come primo contatto medico, questa latenza è appena 17 minuti al di sopra del limite superiore fissato come ottimale dalle linee guida.

Un'analisi post hoc ha cercato di spiegare il motivo del verificarsi degli eventi avversi nella PCI facilitata nello studio ASSENT-4 PCI<sup>7</sup> stratificando i pazienti secondo il tempo di risoluzione del tratto ST, le relazioni con il tempo di insorgenza dei sintomi, la presenza di onda Q all'ECG di base. A prescindere dal trattamento, la mortalità a 90 giorni era bassa nei pazienti con completa risoluzione del tratto ST, sia a 60 min che a 180 min (1.8% facilitata, 0% PCI primaria) ed alta nei pazienti senza il ripristino del tratto ST, sia a 60 min che a 180 min (6.7% facilitata; 5.2% PCI primaria,  $p \leq 0.05$ ). Inoltre nei pazienti sottoposti a PCI facilitata in un tempo superiore alle 3 ore dall'insorgenza dei sintomi e onda Q iniziale, la mortalità a 90 giorni era più alta se comparata con i pazienti senza onda Q (10.4% vs 2.5%,  $p=0.056$ ). Non sono state invece trovate differenze significative nei pazienti sottoposti a PCI primaria sulla base del tempo di insorgenza dei sintomi o della presenza dell'onda Q iniziale. Questi dati confermano pertanto che, dopo circa 3 ore dall'insorgenza dei sintomi, il trattamento trombolitico perde parte della sua efficacia. Oltre al problema dei tempi di trattamento, forti dubbi sono stati sollevati sulla strategia farmacologica utilizzata in questo studio nei pazienti assegnati a PCI facilitata, con particolare riferimento all'utilizzo di una dose piena di farmaco trombolitico e all'utilizzo di farmaci antagonisti della glicoproteina IIb-IIIa.

Lo studio FINESSE (Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction)<sup>8</sup> ha cercato di fare chiarezza su questi aspetti. Si tratta di uno studio clinico internazionale, in doppio cieco, controllato con placebo, nel quale 2452 pazienti con STEMI sono stati randomizzati, entro 6 ore dalla comparsa dei sintomi, a trattamento con PCI primaria o trattamento con PCI facilitata con abciximab o PCI facilitata con abciximab in associazione a reteplase a basso dosaggio. Non si sono osservate differenze statisticamente significative nei tre gruppi di trattamento, né per quanto concerne l'end-point com-

binato (morte da tutte le cause, comparsa di fibrillazione ventricolare 48h dopo la randomizzazione, scompenso cardiaco e shock cardiogeno a 90 giorni), né per la mortalità a 90 giorni (5.2%, 5.5% e 4.5% nei gruppi PCI facilitata combinata, PCI facilitata con abciximab e PCI primaria rispettivamente). Inoltre sono stati osservati sanguinamenti maggiori e minori, sulla base della classificazione TIMI, nel 14.5% dei pazienti trattati con PCI facilitata combinata, nel 10.1% dei pazienti trattati con PCI facilitata con abciximab e nel 6.9% dei pazienti sottoposti a PCI primaria ( $p < 0.001$  per il confronto fra PCI facilitata combinata e primaria). Anche in questo studio la PCI facilitata ha fallito nel determinare un miglioramento degli outcome rispetto alla strategia di immediato trasferimento presso l'ospedale più vicino dotato di emodinamica, con un significativo aumento del rischio emorragico. Tuttavia anche in questo studio il trattamento farmacologico era somministrato in media a circa 3 ore dalla comparsa dei sintomi e in un 40% dei casi oltre questo tempo, tempi per i quali, come già precedentemente commentato per lo studio ASSENT-4 PCI, il beneficio della trombolisi tende a ridursi in maniera rilevante.

Nell'approccio farmaco-invasivo, al contrario di ciò che avviene nella PCI facilitata, l'esame angiografico non viene effettuato di routine subito dopo il trattamento trombolitico, ma viene rimandato ed effettuato in condizioni di stabilità del paziente (ad es. uno o due giorni dopo) oppure in caso di un eventuale nuovo peggioramento clinico con ripresa della sintomatologia o peggioramento elettrocardiografico (Rescue PCI)<sup>9</sup>. Recentemente vari studi hanno valutato l'efficacia di questa strategia confrontandola con il solo trattamento trombolitico o con la PCI primaria.

Lo studio WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) ha confrontato, entro 6 ore dalla comparsa dei sintomi, l'outcome di 304 pazienti con infarto miocardico STEMI sottoposti a tre diverse strategie di trattamento: 1) trombolisi con tenecteplase, 2) approccio farmaco-invasivo con trombolisi seguita da angiografia ed eventuale angioplastica entro 24 ore (compresa la PCI rescue in caso di fallimento della trombolisi), e 3) PCI primaria. In questo studio non si sono osservate differenze statisticamente significative nel raggiungimento dell'outcome primario composito (morte, reinfarto, ischemia refrattaria, scompenso cardiaco, shock cardiogeno e aritmie ventricolari maggiori) a 30 giorni. Il rischio di morte o reinfarto nel gruppo sottoposto a trombolisi, rispetto al gruppo PCI primaria, è risultato più elevato (13.0 vs 4.0%, rispettivamente,  $P = 0.021$ ), ma non è emersa nessuna differenza fra PCI primaria e approccio farmaco-invasivo ( $p = 0.378$ )<sup>10</sup>.

Lo studio CARESS in AMI (Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction)<sup>11</sup> ha confrontato in 600 pazienti con infarto miocardico STEMI ad elevato profilo di rischio (almeno uno fra: diffuso sopraslivellamento del tratto ST, blocco della branca sinistra, pregresso infarto miocardico, classe Killip  $> 2$  o frazione di eiezione  $\leq 35\%$ ) una strategia con PCI facilitata vs un approccio con trombolisi ed eventuale PCI rescue. Tutti i pazienti ricevevano trattamento con reteplase a basso dosaggio, abciximab, eparina e aspirina e successivamente venivano randomizzati a immediato trasferimento al più vicino ospedale per essere sottoposti ad esame angiografico con eventuale PCI oppure a trattamento usuale con trasferimento per eseguire rescue PCI solo in caso di peggioramento clinico (circa 30% dei pazienti). I pazienti sottoposti a PCI facilitata hanno raggiunto l'outcome primario com-

posito di morte, reinfarto o recidiva di ischemia in 13 pazienti contro i 32 pazienti del secondo gruppo (4.4 vs 10.7 rispettivamente,  $p=0.004$ ).

Il TRANSFER-AMI (Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction)<sup>12</sup>, tutt'ora in corso per la valutazione finale dei risultati e chiuso dal punto di vista dell'arruolamento, è uno studio randomizzato, multicentrico, open label. Lo scopo di questo lavoro è comparare la PCI facilitata (TNK + aspirina + eparina UHF + clopidogrel e PCI entro 6 ore dalla trattamento farmacologico) con una strategia farmaco invasiva (TNK + aspirina + eparina UHF + clopidogrel) con una eventuale PCI rescue o elettiva programmata (strategia "wait and see"). L'endpoint primario è dato sia dalla somma che da ogni singolo evento di morte, reinfarto, ischemia ricorrente, scompenso cardiaco o shock cardiogeno, a 30 giorni dalla strategia assegnata. L'endpoint secondario è l'incidenza di sanguinamenti maggiori a 30 giorni; la proporzione dei pazienti con completa (<70%) o parziale (30 -70%) risoluzione del tratto ST a 6 ore dalla randomizzazione; dimensioni dell'infarto secondo QRS scoring system a 180 minuti con ECG a 12 derivazioni; la mortalità o il reinfarto a 6 mesi; la mortalità o il reinfarto a 1 anno; costo associato alla patologia. Attualmente, per questo studio sono disponibili solo i risultati preliminari presentati durante il 57° Convegno dell'American College of Cardiology (Marzo 2008). L'endpoint primario è stato raggiunto in percentuale più alta nel gruppo di pazienti "wait and see", 16.6% vs 10.6% nel gruppo dei pazienti sottoposti a PCI facilitata ( $p=0.0013$ ). Risultano inoltre significativi anche la percentuale di reinfarto (6.0% vs 3.3%  $p=0.044$ ), ischemia ricorrente (2.2% vs 0.2%  $p=0.019$ ) e la composizione tra morte/infarto miocardico/ischemia (11.7% vs 6.5%  $p=0.004$ ). In questa analisi preliminare dei risultati non si sono osservate differenze statisticamente significative nei due gruppi di trattamento in termini di incidenze emorragiche maggiori o minori.

Tuttavia, in attesa dei risultati definitivi di questo studio e di altri che verranno, sulla base degli studi sopracitati (pur con le forti limitazioni metodologiche che alcuni di questi studi hanno: basso potere statistico e improbabile riproducibilità nel "mondo reale") è ragionevole riservare gli approcci combinati (PCI facilitata e approccio farmaco-invasivo) solo a casi altamente selezionati (ad es. pazienti che per condizioni ambientali non hanno possibilità di essere sottoposti a PCI in tempi accettabili, possibilmente giovani, con valori pressori controllati e basso rischio emorragico) e utilizzando inibitori IIb/IIIa o farmaci trombolitici a basso dosaggio.

Lo studio STREAM (STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction)<sup>13</sup>, il cui arruolamento è iniziato nel febbraio 2008 ed è attualmente in corso, potrebbe tuttavia fornire alcune importanti risposte. In questo studio multicentrico open label, pazienti con infarto miocardico STEMI con sintomi comparsi da meno di 3 ore e che non possono essere sottoposti a PCI entro 1 ora vengono randomizzati a trombolisi preospedaliera con TNK o a trasferimento al più vicino ospedale dotato di emodinamica per effettuare PCI. I pazienti sottoposti a trombolisi non vengono routinariamente inviati ad eseguire PCI urgente, ma solo in caso di mancata risoluzione di almeno il 50% del sopraslivellamento del tratto ST. Gli altri pazienti vengono sottoposti ad esame angiografico (ed eventuale PCI) a 6 e 24 ore o a PCI rescue in caso di peggioramento clinico. Il limite di tre ore dall'insorgenza dai sintomi, previsto nel

Tabella I - Quadro riassuntivo degli studi citati. NEJM = New England Journal of Medicine; EHJ=European Heart Journal

Studio	Rivista e anno	N° pz	T inizio sintomi	Strategia terapeutica	Risultati principali	Sicurezza
ASSENT 4 PCI	Lancet 2006	1667	<6 ore	A. PCI primaria vs B. PCI facilitata (dose piena TNK)	end point primario* (p= 0.0045) A.13% vs B.19%	Stroke ischemico (p<0.0001) A. 0 vs B.1.8% Stroke emorr. (p<0.0001) A. 0 vs B. 15%
FINESSE	NEJM 2008	2452	<6 ore	A. PCI primaria vs B. PCI facilit. + abciximab vs C. PCI facilitata + abciximab + reteplase 1/2 dose	end point primario° (p = 0.55) A.10.7% vs B.10.5% vs C. 9.8%	Emorragie maggiori e minori A.6.9% vs B.10.1% vs C.14.5% (A vs C p<0.001)
WEST	EHJ 2006	304	<6 ore	A. TNK dose piena vs B. PCI facilitate vs C. PCI primaria + clopidogrel	end point primario* (p=NS) A. 25% vs B. 24% vs C. 23% morte o reinfarto A. 12.0 vs C. 4.0 (p=0.021)	Non differenze per l'insorgenza di emorragie maggiori e minori.
CARESS in AMI	Lancet 2008	600	<6 ore	A. PCI facilitata (dose ridotta reteplase, abciximab, eparina e aspirina) B. "wait and see": stessi farmaci di A + PCI rescue se necess. (30%)	end point primario* (p=0.004) A. 4.4 vs B.10.7	Non differenze per l'insorgenza di emorragie maggiori e minori.
TRANSFER-AMI	Arr. concluso. Disponibili risult. pres. ACC (3/08)	1200	<6 ore	A. PCI facilitata (TNK + aspirina + eparina UHF + clop. + PCI) B. "wait and see": stessi farm. di A + PCI rescue se necessario o PCI elettiva dopo 24 ore (non mandatoria)	end point primario* (p=0.0013) A. 16.6 vs B. 10.6	Non differenze per l'insorgenza di emorragie maggiori e minori, trend verso aumento emorragie intracraniche in B. 1.2 vs A 0.2 (p=0.06)
STREAM	In fase di arruolamento	2000 previsti	<3 ore	A. PCI facilitata (TNK pre ospedaliera + PCI rescue o programmata 6-24h) B. PCI primaria	Non disponibili	Non disponibili

\* composito (morte, scompenso cardiaco, o shock cardiogeno) entro 90 giorni dalla randomizzazione; ° composito (morte da tutte le cause, comparsa di fibrillazione ventricolare 48h dopo la randomizzazione, scompenso cardiaco e shock cardiogeno) a 90 giorni dalla randomizzazione; \* composito (morte, reinfarto, ischemia refrattaria, scompenso cardiaco, shock cardiogeno e aritmie ventricolari maggiori) a 30 giorni dalla randomizzazione; \* composito (morte, reinfarto o recidiva di ischemia) a 30 giorni dalla randomizzazione; + composito (morte, reinfarto, ischemia ricorrente, scompenso cardiaco o shock cardiogeno) a 30 giorni dalla randomizzazione.

protocollo di questo studio, dovrebbe aumentare i benefici indotti dalla terapia trombolitica e quindi verosimilmente migliorare l'outcome dei pazienti trattati con strategia combinata. Inoltre la maggiore latenza fra infusione del farmaco trombolitico e la procedura di rivascularizzazione meccanica dovrebbe:

- a) limitare il rischio emorragico caratteristico dell'associazione dei due trattamenti;
- b) permettere l'utilizzo a dose piena di farmaci antitrombotici durante la procedura di rivascularizzazione meccanica senza grande timore di interazioni farmacologiche.

## Conclusione

Sulla base delle conoscenze attuali, quale può essere la risposta alla domanda posta dal titolo?

Per coloro che arrivano entro le 3 ore e vi è la possibilità di un trasferimento rapido in un ospedale dove la PCI primaria è eseguibile entro 90', l'approccio più ragionevole sembra essere quello di trasferire rapidamente il paziente senza eseguire il trattamento trombolitico.

Nei soggetti con STEMI che arrivano entro 2-3 ore dall'insorgenza dei sintomi in un ospedale non dotato di emodinamica interventistica e senza la possibilità di un rapido trasferimento, l'atteggiamento più razionale sembra essere quello di eseguire rapidamente la trombolisi e di avviare alla coronarografia solo i pazienti nei quali persistono condizioni di instabilità (ischemica o emodinamica) oppure non si ottiene una riduzione significativa del sopraslivellamento di ST (p.e. <50%).

Rimane il problema, di fatto non del tutto risolto, e peraltro più comune nel mondo reale, dei soggetti che arrivano in un ospedale senza emodinamica oltre le 3 ore e i tempi di trasferimento non si prevedono essere ottimali (oltre 120'). In questo caso, se si esegue la trombolisi, sembra ragionevole sulla base dei risultati del TRANSFER-AMI, verificare sistematicamente lo stato di perfusione coronarica ed eseguire una PCI, se necessario.

Rimane comunque la necessità di un'efficace organizzazione di una rete territoriale di gestione dell'emergenza in grado di riconoscere tempestivamente la presenza di uno STEMI e di offrire al maggior numero di pazienti possibile un accesso diretto, e il più rapido possibile, a quelle strutture sanitarie in grado di eseguire PCI primaria.

## 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
- 2) Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA* 2003; 290:1891-8
- 3) 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of



- patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:210-47
- 4) *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
  - 5) *Keeley EC, Boura JA, Grines CL.* Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367:579-88
  - 6) *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
  - 7) *McDonald MA, Fu Y, Zeymer U et al.* Adverse outcomes in fibrinolytic-based facilitated percutaneous coronary intervention: insights from the ASSENT-4 PCI electrocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2008 Apr; 29(7):871-9
  - 8) *Ellis SG, Tendera M, de Belder MA et al.* Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008 May 22; 358(21):2205-17
  - 9) *Nallamothu BK, Bradley EH, Krumholz HM.* Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007 Oct 18; 357(16):1631-8
  - 10) *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 Jul; 27(13):1530-8
  - 11) *Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al.* 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, multicentre trial. *Lancet* 2008 Feb 16; 371(9612):559-68
  - 12) *Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al.* Rationale and design of the Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Am Heart J* 2008 Jan; 155(1):19-25
  - 13) *STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM).* Clinical trials.gov NCT00623623