La rete integrata per la gestione dell'infarto miocardico acuto: quale spazio per la trombolisi?

Zoran Olivari¹, Claudio Cuccia²

¹S.C. di Cardiologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso, ²S.C. di Cardiologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia

(G Ital Cardiol 2008; 9 (11): 770-774)

© 2008 AIM Publishing Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

Per la corrispondenza:

Dr. Zoran Olivari

S.C. di Cardiologia
Ospedale Ca' Foncello
Piazza Ospedale, 1
31100 Treviso
E-mail:
zolivari@ulss.tv.it

Introduzione

L'articolo di Piancone et al.¹, pubblicato su questo numero del Giornale, riporta all'attenzione la trombolisi preospedaliera, una strategia terapeutica dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) perseguita con grande impegno in molti paesi, ma mai decollata in Italia per motivi organizzativi e in qualche modo sepolta, ancor prima di nascere, con la diffusione dell'angioplastica primaria (pPCI).

I motivi di questa prematura e ingiusta sepoltura sono molteplici, in parte specchio della scarsa capacità organizzativa del nostro sistema dell'emergenza, in parte secondari alla prolungata controversia sulla superiorità o meno della pPCI rispetto alla trombolisi. Una volta assegnata la "vittoria" alla pPCI², anche quando per eseguirla è necessario il trasferimento da un ospedale all'altro^{3,4}, gli sforzi dei cardiologi e delle Società Scientifiche si sono giustamente focalizzati a realizzare le reti interospedaliere per poter offrire la pPCI al maggior numero di pazienti. Questo processo ha indotto molti a ritenere che l'epoca della trombolisi fosse completamente tramontata e che il trattamento da perseguire in tutti i pazienti con STEMI fosse la pPCI. Naturalmente, questo può essere vero solo per i pazienti che giungono alla pPCI in tempi utili e nelle sedi adeguate, condizione difficilmente applicabile ovunque, considerando le peculiarità geografiche e organizzative del nostro Paese.

Proprio sulla base di queste considerazioni, nel 2005 la Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) insieme alla Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) ha promosso il documento di consenso sul-

la rete interospedaliera per l'emergenza coronarica⁵, con l'obiettivo dichiarato di "rendere disponibile la più rapida e la più efficace *terapia riperfusiva* per il maggior numero di pazienti tenendo conto in modo 'intelligente' del contesto temporale, geografico ed organizzativo". Il documento si proponeva, quindi, di indicare i modelli organizzativi e le modalità diagnostico-terapeutiche ottimali, considerando da un lato la tipologia del paziente e la logistica della sede dove veniva posta la diagnosi dello STEMI e dall'altro le due possibilità riperfusiva, la trombolisi e la pPCI.

Razionale della trombolisi nell'epoca dell'angioplastica primaria

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, le linee guida americane ed europee^{6,7} indicano con precisione il ritardo temporale da non superare, fra il primo contatto medico e il trattamento riperfusivo: 30 min se si somministra il trombolitico, 90 min se si esegue la pPCI. In altre parole, quando non è possibile eseguire la pPCI entro 90 min dal primo contatto medico, andrebbe eseguita la trombolisi, ovviamente entro 30 min e in assenza di controindicazioni.

Per i pazienti ammessi al Pronto Soccorso di un ospedale non h24 e per i quali l'esecuzione della pPCI richiede giocoforza un trasferimento, alcuni registri regionali^{8,9} indicano come solo raramente i pazienti una volta trasferiti ricevano la pPCI entro i 90 min (nessuno nell'esperienza del registro piemontese PRIMA e meno di un terzo nel registro veneto VENERE). Anche nel

network ben strutturato dell'Emilia Romagna, mentre il tempo mediano "door-to-balloon" per i pazienti trattati "on site" era di 71 min, per quelli trasferiti è risultato di 112 min¹⁰.

Purtroppo, la diagnosi preospedaliera in Italia è largamente insufficiente e di conseguenza non disponiamo dei dati nazionali relativi ai tempi che intercorrono dalla diagnosi di infarto fatta sul territorio e l'esecuzione della pPCI. Sappiamo però che nelle aree cittadine nelle quali il sistema di emergenza è ben strutturato per l'esecuzione routinaria della diagnosi preospedaliera, come per esempio avviene a Bologna ed Ottawa, il tempo mediano "ECG-to-balloon" può essere abbassato fino a 62¹¹ e 92 min¹² rispettivamente.

È illogico peraltro pensare ad una diffusione "capillare" dei centri interventistici h24 e pertanto in una rilevante quota dei pazienti con STEMI la diagnosi sarà formulata in una sede periferica (territorio od ospedale non interventistico) con la conseguente necessità per una parte di questi di essere trasferiti ad un centro interventistico h24. Fermo restando che i pazienti che giungono direttamente in un centro interventistico h24 devono ricevere la pPCI il più rapidamente possibile, e che l'obiettivo prioritario delle reti è quello di permettere ai pazienti trasferiti di ricevere l'eventuale pPCI entro 90 min dal primo contatto medico, per una quota di pazienti questo obiettivo non potrà mai essere realizzato a causa di motivi logistico-organizzativi. Risulta ovvio che questi pazienti potrebbero beneficiare di un trattamento trombolitico, sia preospedaliero che intraospedaliero, come parte di una strategia ripercussiva che si ponga come obiettivo prioritario quello di ripercondere il maggior numero di pazienti il più rapidamente possibile.

Esistono strategie farmaco-invasive che rendano meno importante il ritardo necessario per l'esecuzione dell'angioplastica primaria in pazienti trasferiti?

Sulla base di alcuni studi, non conclusivi ma incoraggianti^{13,14}, per molti anni ci si è augurato che il trattamento farmacologico potesse in qualche modo "facilitare" la pPCI, ma recenti studi randomizzati adeguatamente disegnati per verificare questa tesi hanno escluso l'efficacia della facilitazione, sia che si ricorresse alla trombolisi¹⁵ sia che si utilizzassero gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (abciximab), da soli o in associazione al trombolitico stesso¹⁶. La facilitazione con la trombolisi ha addirittura aumentato gli eventi cardiovascolari maggiori, mentre quella con gli anti-IIb/IIIa ha aumentato le complicanze emorragiche. Si può oggi ragionevolmente concludere che la pPCI e la trombolisi sono, in linea di massima, due trattamenti ripercussivi alternativi, mentre la somministrazione degli anti-IIb/IIIa va eseguita durante la procedura di pPCI.

Se è vero che la "facilitazione" *tout court* della pPCI è fallita, sarebbe un grande errore considerare questo

come la fine delle strategie farmaco-invasive. Come evidenziato dai recenti studi TRANSFER-AMI¹⁷ e CARESS-in-AMI¹⁸, che hanno arruolato pazienti ad alto rischio ricoverati in centri periferici, la combinazione tra la terapia farmacologica eseguita nel primo ospedale (trombolisi da sola o in associazione ad abciximab) e il trasferimento sistematico al centro interventistico, dove veniva eseguita l'angioplastica, ha dato ottimi risultati in termini di efficacia e si è rivelata superiore ad una strategia basata sulla sola terapia farmacologica ed un'eventuale PCI di salvataggio. Da questi studi sembra profilarsi una sorta di "finestra d'oro", da aprirsi dopo la terza ora dalla trombolisi, affinché la successiva procedura meccanica possa svolgersi nelle condizioni ideali, lontana cioè dall'accresciuta trombogenicità favorita dalla trombolisi stessa.

Anche la recente esperienza del registro francese FAST-MI¹⁹ sembra confermare questa tesi: circa il 30% dei pazienti con STEMI è stato trattato con la trombolisi, per lo più in fase preospedaliera, seguita pressoché sistematicamente da una coronarografia e un'angioplastica dopo un tempo mediano di 220 min, accompagnandosi ad ottimi risultati in termini di sopravvivenza calcolata ad 1 anno (94.7% per la trombolisi preospedaliera, 91.5% per la trombolisi intraospedaliera, 91.8% per la pPCI) e senza incrementi emorragici. Le informazioni ottenute dal FAST-MI vanno intese pertanto come un ulteriore rafforzamento dell'ipotesi della potenziale sinergia delle due metodiche ripercussive, ma soltanto quando distanziati di almeno 2-3 h.

Dopo la delusione della "facilitazione", pertanto, possiamo dire che la trombolisi e la pPCI tornano ad essere due trattamenti potenzialmente sinergici, e non solo per l'opzione già accettata dell'angioplastica di salvataggio in caso di trombolisi inefficace²⁰.

Quali pazienti possono trarre maggiori benefici dalla trombolisi nell'epoca dell'angioplastica primaria?

In un importante registro americano, con una casistica di oltre 190 000 pazienti con STEMI²¹, il ritardo oltre il quale venivano annullati i benefici, in termini di sopravvivenza intraospedaliera, della pPCI rispetto alla trombolisi è stato di 114 min ("door-to-balloon" e "door-to-needle"). Gli autori sottolineavano che questo era però un valore medio, largamente variabile: da 40 min (pazienti di età <65 anni, con infarto anteriore e tempo di latenza <120 min) a 179 min (pazienti di età >65 anni, con infarto non anteriore e tempo di latenza >120 min). Quindi, il ritardo massimo accettabile rispetto alla trombolisi ed entro il quale l'esecuzione della pPCI si associa ad una migliore sopravvivenza può essere tanto maggiore quanto maggiore è il tempo di latenza dall'esordio dei sintomi, in particolare in pazienti anziani con l'infarto non anteriore. Ecco pertanto tre importanti variabili da prendere in considerazione: il

tempo dall'esordio dei sintomi, l'età del paziente e il profilo di rischio dell'infarto.

Da molti anni è noto come la trombolisi sia particolarmente efficace nelle fasi precoci dello STEMI, dimostrandosi capace di un salvataggio di 60-35 vite ogni 1000 pazienti trattati rispettivamente entro la prima e la seconda ora dall'esordio dei sintomi²² e di un "aborto" dello STEMI nel 17-25% dei pazienti trattati²³; la trombolisi, se eseguita nelle prime 2 h dall'esordio dei sintomi e praticata in fase preospedaliera, ha mostrato un forte "trend" di riduzione della mortalità a 30 giorni anche nel confronto randomizzato con la pPCI (2.2 vs 5.7%, $p = 0.058$)²⁴, e questo dato è stato confermato anche sul campo del mondo reale dall'esperienza del Vienna STEMI Registry²⁵.

Per quanto riguarda i pazienti anziani, nessun trial randomizzato di confronto fra trombolisi e placebo, né la loro metanalisi, ha inizialmente dimostrato la superiorità della trombolisi nel ridurre la mortalità in tali pazienti²⁶; solo un successivo e nuovo calcolo sugli stessi database²⁷ ha dimostrato una riduzione della mortalità (da 29.4 a 26%, $p = 0.03$), in pazienti ultrasessantacinquenni selezionati nei trial controllati randomizzati e sottoposti alla trombolisi. Anche le informazioni fornite dai registri, relative all'impatto della trombolisi sulla sopravvivenza in pazienti anziani non selezionati, sono controverse, riscontrando sia correlazioni negative²⁸ che positive²⁹; d'altra parte, i registri nei quali si confrontano la pPCI e la trombolisi evidenziano come siano proprio i pazienti anziani a beneficiare maggiormente dalla pPCI rispetto alla fibrinolisi^{30,31}.

La possibilità di ricorrere nei pazienti anziani alla strategia farmacologica rimane aperta, seppur con le limitazioni che le stesse linee guida descrivono e che indirizzano, per quanto possibile, l'ultrasessantacinquenne alla procedura di rivascularizzazione meccanica.

L'impatto del trattamento ripercussivo sull'esito clinico sarà tanto più favorevole quanto peggiore è il profilo di rischio del paziente, sia che si utilizzi la trombolisi³² sia che si ricorra alla pPCI^{33,34}. Nello stesso tempo, però, non c'è dubbio che i vantaggi della pPCI sulla trombolisi aumentino con l'aumentare del profilo di rischio^{31,35}, sempre che il confronto tenga in debito conto i tempi raccomandati per il trattamento invasivo.

La scelta fra le due strategie terapeutiche, in pazienti nei quali la diagnosi di STEMI venga fatta in una sede diversa da un centro h24, dovrebbe essere pilotata tenendo conto di queste variabili, oltre che da una precisa conoscenza dei tempi necessari per eseguire la pPCI. Questo può essere realizzato soltanto dopo avere adeguatamente strutturato le reti interospedaliere e dopo avere definito al meglio i protocolli terapeutici. In un contesto ben organizzato, per ogni tipologia di paziente deve essere previsto il tipo di trattamento da effettuarsi a seconda dell'intrecciarsi delle variabili appena citate: in pazienti relativamente giovani, a presentazione precoce con infarti estesi, laddove l'esecuzione della pPCI non rispetterà i tempi previsti, la trombolisi di-

venta un'opzione da non perdere, mentre in pazienti anziani, in particolare se a presentazione tardiva, l'esecuzione della pPCI andrebbe perseguita anche a discapito della rapidità di ripercussione.

La trombolisi nell'ambito delle reti integrate per la gestione dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST

L'articolo di Piancone et al.¹ ci ricorda che in un'area geograficamente complessa è possibile attuare una buona gestione dei pazienti con STEMI, organizzando la rete in modo adeguato al contesto, sviluppando una stretta collaborazione fra cardiologi e 118, utilizzando la trombolisi preospedaliera in coloro che non possono ricevere la pPCI in tempi adeguati e ottenere in questi una sopravvivenza a 12 mesi del 94.1%. Il risultato è da considerarsi senz'altro molto favorevole, se si considera il contesto ambientale, il fatto che solo l'8.5% dei pazienti con la diagnosi preospedaliera di STEMI sia stato escluso dalla terapia trombolitica sul territorio (di questi pazienti purtroppo non è noto l'outcome) e quanto sia stato sorprendentemente basso (5.8%) il ricorso all'angioplastica di salvataggio. Va tuttavia sottolineato che l'atteggiamento "attendista" degli autori, che giudicano positivamente anche la ripercussione avvenuta a 180 min dal trattamento, non è in linea con l'obiettivo di ripercussione il più precocemente possibile il miocardio ischemico: i pazienti ad alto rischio sottoposti alla trombolisi dovrebbero essere trasferiti al centro interventistico appena possibile, senza attendere l'esito del trattamento, come indicato nel documento di consenso⁵ e confermato dallo studio CARESS-in-AMI¹⁸, mentre per gli altri è ammessa l'attesa di 90 min e, in caso di mancata risoluzione del tratto ST >50% e area "medio-larga" di miocardio a rischio, è consigliata l'angioplastica di salvataggio^{6,20}.

La precocità del primo contatto medico, che va perseguita come obiettivo prioritario potenziando il ricorso al 118 e alla diagnosi preospedaliera³⁶, insieme alla strutturazione ottimale delle reti fra territorio, centro interventistico e ospedale non interventistico, avranno almeno due ricadute molto positive, e solo apparentemente conflittuali: innanzitutto il risparmio formidabile del tempo che intercorre dalla diagnosi dello STEMI all'arrivo del paziente in un centro interventistico^{11,12,37} e, in secondo luogo, l'incremento del numero dei pazienti con diagnosi molto precoce, nei quali il trattamento fibrinolitico si dimostra particolarmente efficace^{23,24,26}. Sono proprio questi ultimi, con la diagnosi formulata entro le prime 2 h dall'esordio dei sintomi, i principali candidati alla trombolisi, qualora non ci siano controindicazioni e la pPCI non sia con certezza disponibile nei tempi dovuti e in centri di provata esperienza. Questa opzione, come detto prima, diventerà tanto più perseguibile, quanto più giovane sarà il paziente e quanto più esteso sarà l'infarto.

Premesso quindi che non è possibile formulare un protocollo basato su evidenze assolute, sulla base dei dati disponibili sembra ragionevole ipotizzare che la trombolisi potrebbe essere il trattamento da preferire:

- nei pazienti di età <75 anni, con infarto esteso e diagnosi formulata entro i primi 120 min dall'esordio dei sintomi e per i quali la pPCI non sia disponibile entro 90 min;
- nei pazienti di età >75 anni o quelli con infarto non esteso o diagnosi formulata dopo 120 min dall'esordio dei sintomi e per i quali la pPCI non sia disponibile entro 120 min.

Tutti i pazienti ad alto rischio dovrebbero essere comunque inviati ad un centro h24 nel tempo più breve possibile¹⁸, mentre per gli altri la decisione per l'eventuale angioplastica di salvataggio sarà valutata a 90 min dopo la trombolisi²⁰.

È difficile comprendere la ragione dei ritardi alla pPCI, e si sa come tali ritardi non siano dovuti soltanto alla distanza dal centro interventistico³⁸, certo è che il tempo alla procedura di rivascolarizzazione continua a giocare il ruolo principale nella scelta della strategia da preferire. Per la popolazione italiana che risiede nelle aree relativamente vicine ad un centro interventistico h24 va perseguito un trattamento con pPCI ottimizzando i percorsi, senza però rinunciare ad una trombolisi immediata nella prospettiva di una pPCI tardiva.

In tutte le aree con geografia "disagiata" o con centri h24 comunque non raggiungibili nei tempi stabiliti, la trombolisi deve mantenere il suo ruolo importante nella strategia ripercussiva dello STEMI, senza dimenticare come sia recente il miglioramento del corredo farmacologico alla stessa trombolisi, dove clopidogrel ed enoxaparina hanno dimostrato la loro capacità nel migliorare la pervietà del vaso e nel ridurre la mortalità e il reinfarto³⁹⁻⁴¹.

Conclusioni

L'obiettivo di ricercare la soluzione migliore per il trattamento di ogni singolo paziente con STEMI, di aumentare il numero di quelli sottoposti alla terapia ripercussiva, di anticipare quanto più possibile la diagnosi e la terapia, di eseguire la pPCI in tutti quelli che giungono direttamente in un centro interventistico e di trasferire dal luogo della prima diagnosi al centro interventistico tutti quelli che possono beneficiare della pPCI più che della trombolisi, può essere raggiunto soltanto strutturando adeguatamente le reti integrate per la gestione dell'infarto miocardico acuto. Tuttavia, quando i tempi per la pPCI sono lunghi anche nell'ambito di reti ben strutturate, molti pazienti, e in particolare quelli con presentazione precoce e di età non troppo avanzata, trarranno beneficio dal trattamento trombolitico eseguito immediatamente. Pertanto, come si sollecita in ogni documento o linea guida di trattamento, la trombolisi deve mantenere il proprio ruolo nell'ambito di un

sistema che ponga al centro della propria attenzione la ripercussione, la più estesa, precoce ed efficace possibile, attivandone l'utilizzo anche al di fuori dell'ospedale, in quei contesti geografici ed organizzativi nei quali il beneficio atteso per i pazienti sarà superiore alle altre strategie ripercussive.

Bibliografia

1. Piancone RM, Abbenante G, Accettulli-Bocola FA, et al. La trombolisi preospedaliera nel trattamento dell'infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST. Risultati di tre anni di attività in provincia di Foggia. *G Ital Cardiol* 2008; 9: 763-9.
2. 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.
3. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003; 24: 21-3.
4. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al, for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
5. Federazione Italiana di Cardiologia-Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Documento di Consenso. La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 6): 5S-26S.
6. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 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.
7. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. 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.
8. Olivari Z, Di Pede F, Schievano E, et al, per i Ricercatori del Registro VENERE. Epidemiologia ospedaliera dell'infarto miocardico acuto con soprallivellamento del tratto ST ed applicabilità dell'angioplastica primaria nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE (VENETO acute myocardial infarction Registry). *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 6): 57S-64S.
9. Steffenino G, Chinaglia A, Millesimo G, et al. Management of acute ST-elevation myocardial infarction in the coronary care units of Piedmont in 2005: results from the PRIMA regionwide survey. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 169-77.
10. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. *Eur Heart J* 2008; 29: 1834-42.
11. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Clinical impact of direct referral to primary percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1550-7.
12. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 231-40.
13. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *PACT In-*

- investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
14. 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.
 15. 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: 569-578.
 16. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al, for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205-17.
 17. 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; 155: 19-25.
 18. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al, for the 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, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.
 19. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al, for the FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268-76.
 20. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al, for the REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-68.
 21. 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; 114: 2019-25.
 22. 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.
 23. Taher T, Fu Y, Wagner GS, et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 Trial Electrocardiographic Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 38-43.
 24. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al, for the CAPTIM Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
 25. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al, for the Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113: 2398-405.
 26. 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.
 27. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356: 2028-30.
 28. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, Gerstenblith G, Oetgen WJ, Powe NR. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2239-46.
 29. Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Fibrinolytic therapy in patients 75 years and older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 965-71.
 30. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, for the PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow-up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-57.
 31. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups 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.
 32. 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.
 33. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1363-7.
 34. Antonucci 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.
 35. Busk M, Maeng M, Rasmussen K, et al, for the DANAMI-2 Investigators. The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years of follow-up. *Eur Heart J* 2008; 29: 1259-66.
 36. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, et al. Implementation and integration of prehospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008; 118: 1066-79.
 37. Terkelsen CL, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005; 26: 770-7.
 38. Aguirre FV, Varghese JJ, Kelley MP, et al, for the Stat Heart Investigators. Rural interhospital transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary revascularization: the Stat Heart Program. *Circulation* 2008; 117: 1145-52.
 39. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
 40. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
 41. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al, for the EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.