

Sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST: angioplastica

Giorgia Paoli, Diego Ardissino

Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Parma

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 16S-20S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Diego Ardissino

Dipartimento
di Cardiologia
Università degli Studi
Ospedale Maggiore
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Introduzione

A partire dagli anni '80 l'utilizzo su larga scala dei farmaci fibrinolitici ha radicalmente modificato la prognosi dell'infarto miocardico in termini di risposta angiografica (maggior incidenza di flusso TIMI 3 nel vaso responsabile dell'evento trombotico)¹⁻⁹ e prognosi (riduzione della mortalità e dello scompenso). Tuttavia l'efficacia dei farmaci fibrinolitici è subordinata alla precocità di trattamento rispetto all'insorgenza dei sintomi, con un beneficio che si riduce drasticamente man mano ci si allontana temporalmente dall'esordio della sintomatologia¹⁰.

Con il miglioramento delle tecniche per le procedure di rivascularizzazione percutanea e con l'aumento dell'esperienza dei team interventisti, l'angioplastica coronarica è diventata una valida alternativa alla trombolisi nella terapia dell'infarto miocardico acuto. Fino a poco tempo fa, infatti, era considerata una strategia di pari efficacia da riservare a selezionati sottogruppi: pazienti con controindicazioni alla terapia fibrinolitica, nell'infarto miocardico complicato da shock cardiogeno^{11,12} e nei pazienti con un tempo di presentazione dall'esordio dei sintomi > 6 ore.

Nelle ultime linee guida pubblicate sul trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST¹³, l'angioplastica primaria è stata, sulla base di ampia documentazione, definita il trattamento di scelta se effettuata da un team esperto entro 90 min dal primo contatto medico.

L'importanza della logistica di intervento viene giustamente enfatizzata dalle linee

guida; è stato infatti dimostrato che i centri ad alto volume di procedure annue hanno una minore mortalità rispetto ai centri a medio-bassa attività^{14,15}. Anche il tempo di intervento rispetto all'ingresso in ospedale ("door-to-balloon time"), rappresentando un marker di expertise, influenza positivamente la prognosi quando la procedura ha luogo entro 2 ore¹⁴.

Superiorità dell'angioplastica primaria rispetto al trattamento fibrinolitico

Razionale scientifico e focus sul trattamento degli anziani. La metanalisi di Weaver et al.¹⁶ ha riesaminato 10 trial randomizzati che prevedevano il confronto tra un trattamento trombolitico [streptochinasi, attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) o t-PA accelerato] e l'angioplastica primaria su un totale di 2606 pazienti. La mortalità a 30 giorni è risultata del 4.4% nel gruppo angioplastica e del 6.5% nel gruppo trombolisi (34% di riduzione; odds ratio 0.66; intervallo di confidenza 95% 0.46-0.94; p = 0.02) con un beneficio in favore del trattamento di ripercussione meccanica indipendentemente dal tipo di trombolitico usato nel gruppo confronto. L'angioplastica primaria si è dimostrata superiore anche nel ridurre l'endpoint combinato morte/reinfarto non fatale (p < 0.001) e nel ridurre l'incidenza di stroke (p = 0.007).

La fibrinolisi rappresenta una carta da "giocarsi" nella fase precoce di un infarto: infatti, dopo le prime ore, il rapporto costo/beneficio si sposta a sfavore dell'utilizzo del trombolitico per il rischio potenziale, ma non trascurabile, di stroke emorragico

(Fig. 1). Il trattamento percutaneo, invece, garantisce un beneficio che, pur riducendosi nel tempo, non incrocia mai (allo stato attuale delle conoscenze) l'ideale curva che disegna gli svantaggi legati alla procedura¹⁷ (Fig. 2).

Dai dati dei registri MITRA e MIR¹⁸ riguardanti un totale di oltre 11 000 casi, la mortalità ospedaliera è risultata del 6.4% per i pazienti trattati con angioplastica primaria e dell'11.3% per i pazienti trattati con fibrinolisi. Si è osservata inoltre una forte correlazione tra mortalità e riduzione del rischio assoluto ($r = 0.82$; $p > 0.0001$): tanto più la mortalità era alta e tanto maggiore risultò il beneficio ottenuto con l'angioplastica primaria.

Una recente revisione sistematica della letteratura¹⁹ ha analizzato 23 trial di confronto tra i due trattamenti dimostrando la superiorità dell'angioplastica primaria nei confronti della fibrinolisi per il trattamento dell'infarto con soprasslivellamento del tratto ST. Si è infatti osser-

vata una riduzione della mortalità a breve termine (7 vs 9%; $p = 0.0002$) anche escludendo dall'analisi i pazienti in shock (5 vs 7%; $p = 0.0003$), del numero di reinfarti non fatali (3 vs 7%; $p < 0.0001$), degli stroke (1 vs 2%; $p = 0.0004$) e dell'endpoint combinato morte/reinfarto non fatale/stroke (8 vs 14%; $p < 0.0001$). Questa revisione è stata pubblicata a 6 anni dall'uscita del lavoro di Weaver et al.¹⁶; il loro contributo scientifico nasce dal fatto che altri trial di confronto sono stati pubblicati negli ultimi anni e inclusi nella revisione, aumentando il numero totale dei pazienti studiati, riflettendo l'evoluzione delle tecnologie percutanee e l'utilizzo di farmaci sempre più selettivi ed efficaci sulla trombosi coronarica acuta; vengono infatti contemplati un maggior numero di trial che utilizzano trombolitici fibrinolitici, stent coronarici e inibitori delle glicoproteine

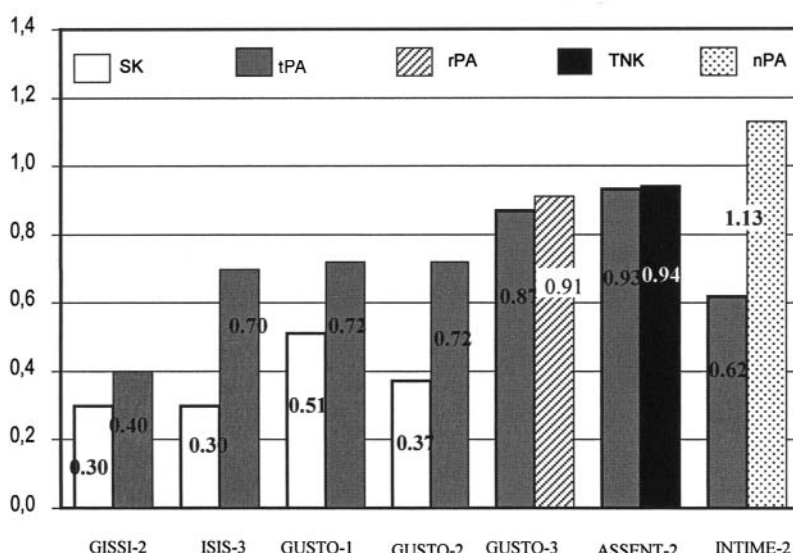


Figura 1. Percentuale di emorragia intracranica nei principali trial fibrinolitici randomizzati. nPA = lanoteplase; rPA = reteplase; tPA = attivatore tissutale del plasminogeno; SK = streptochinasi; TNK = tenecteplase.

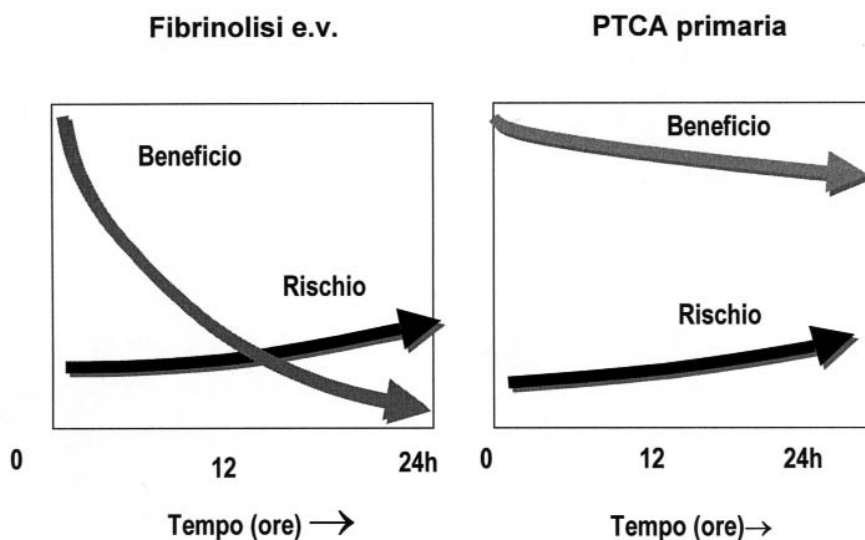


Figura 2. Andamento del rapporto rischio/beneficio nel tempo per la fibrinolisi e l'angioplastica (PTCA).

Ib/IIIa. In accordo con i dati di Weaver et al.¹⁶ l'angioplastica primaria è risultata superiore alla trombolisi indipendentemente dal tipo di fibrinolitico usato. Nello stesso lavoro, combinando i dati di 5 trial²⁰⁻²⁴ di confronto tra trasferimento ospedaliero per angioplastica coronarica e fibrinolisi, si è osservato che la prima opzione era associata ad una significativa riduzione nei reinfarti non fatali e negli stroke, nonostante un tempo medio di ritardo per il trasferimento, nel gruppo angioplastica, di 39 min.

Con l'aumento dell'aspettativa di vita, la popolazione degli anziani costituisce un sottogruppo di pazienti che sempre più numerosi si presenta al cardiologo; inoltre, nell'infarto miocardico acuto l'età avanzata (> 75 anni) rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità a breve e medio termine^{25,26}. Le ragioni non sono note, ma verosimilmente intervengono molteplici ed eterogenei fattori:

- maggior prevalenza di diabete mellito e ipertensione;
- storia di stroke;
- insufficienza cardiaca congestizia;
- anamnesi positiva per pregresso infarto miocardico acuto;
- presentazione tardiva all'attenzione del medico in corso di infarto.

Se paragonata alla popolazione generale degli infartuati, la categoria della terza età si trova in una sorta di limbo dell'evidence-based medicine per le seguenti ragioni:

- i trial che hanno studiato e quindi confrontato diverse strategie di ripercuzione, salvo poche eccezioni, escludevano dall'arruolamento pazienti di oltre 70-75 anni;
- le comorbidità sono spesso rilevanti (anamnesi di accidenti cerebrovascolari, insufficienza renale, neoplasie, insufficienza respiratoria) e frequentemente costituiscono una controindicazione alla trombolisi;
- l'utilizzo di farmaci trombolitici fibrino-specifici ha mostrato un aumento significativo del rischio emorragico in generale e di emorragia intracranica in particolare a fronte di un beneficio non sempre evidente^{27,28} (Fig. 3);
- spesso i sintomi sono sfumati o assenti e comportano un arrivo in ospedale a molte ore dall'esordio dell'evento coronarico.

Per tutte queste ragioni si è sviluppata una tendenza da parte dei cardiologi a sottotrattare gli anziani, riservando loro un atteggiamento meno aggressivo.

In questo scenario l'angioplastica primaria rappresenta un'alternativa di efficacia pari o superiore, ma con un minor rischio di emorragia intracranica se comparata con la terapia fibrinolitica. Utilizzando i dati dell'American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry²⁹ riguardanti oltre 8000 procedure interventistiche effettuate su ottuagenari si è osservato che l'angioplastica risulta efficace e presenta una mortalità ospedaliera accettabile (da 1.35% in condizioni elettive a 3.77% in presenza di infarto miocardico acuto recente).

Essendo lo scompenso cardiaco uno dei principali determinanti la mortalità nei pazienti anziani con infarto miocardico acuto^{30,31} un atteggiamento percutaneo aggressivo risulta pertanto vantaggioso nel modificare la prognosi. Dicotomizzando l'effetto dell'angioplastica sulla mortalità intraospedaliera tra pazienti con infarto miocardico acuto ed età maggiore o minore di 75 anni, è stato dimostrato che il beneficio che traggono gli anziani risulta in una riduzione di mortalità dal 6.6 al 33% in presenza di efficace ripercuzione ($p < 0.0001$), mentre per i pazienti con età < 75 anni la riduzione della mortalità, nelle stesse condizioni, va dal 3 al 18% ($p < 0.001$)³².

Due sono i principali lavori che hanno dimostrato il beneficio clinico del trattamento percutaneo negli anziani rispetto alla fibrinolisi sistemica^{33,34}.

De Boer et al.³³ hanno randomizzato, in uno studio monocentrico, 87 pazienti di età > 85 anni a fibrinolisi con streptochinasi o angioplastica primaria. L'endpoint combinato morte, reinfarto, stroke, risultò significativamente ridotto nel braccio interventista (9%) vs trattamento fibrinolitico (29%; $p = 0.01$) con un beneficio ancora evidente ad 1 anno (rispettivamente 13 vs 44%; $p = 0.001$).

Un altro lavoro recentemente pubblicato³⁴ ha mostrato dati sovrapponibili in termini di efficacia e superiorità dell'angioplastica primaria nei confronti della fibrinolisi con t-PA con una significativa riduzione dei sanguinamenti maggiori (0% nel gruppo angioplastica vs 17% nella terapia fibrinolitica; $p = 0.03$).

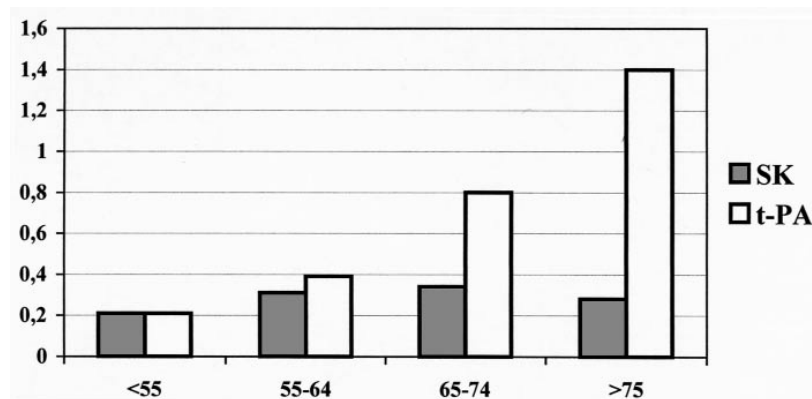


Figura 3. Incidenza dello stroke in relazione al tipo di fibrinolitico e all'età (dati non pubblicati, per gentile concessione del Prof. Aldo Maggioni). SK = streptochinasi; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno.

Conclusioni

Nei centri esperti ad elevato volume di lavoro, il trattamento percutaneo permette di ottenere la pervietà del vaso responsabile dell'infarto con un tempo minore rispetto alla fibrinolisi, una maggior incidenza di flusso TIMI 3, un minor grado di stenosi residue o frequenza di ristrenosi.

La terapia di ripercussione meccanica si è dimostrata superiore alla terapia farmacologica aumentando la sopravvivenza e riducendo il numero di reinfarti o la necessità di procedure di rivascularizzazione percutanea a distanza; pertanto si configura verosimilmente come la strategia di elezione futura per la terapia di tutti gli infarti miocardici.

Negli anziani rappresenta una strategia terapeutica sicura ed efficace per l'enorme guadagno in termini di riduzione della mortalità assoluta e dei rischi legati alla terapia fibrinolitica.

Condizione necessaria per garantire standard qualitativi alti è la disponibilità di un team di medici e personale paramedico della massima esperienza con un programma interventistico ben collaudato.

Bibliografia

1. Indication 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. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, or both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
3. A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-3. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
4. 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.
5. In-hospital mortality and clinical course of 20 891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990; 366: 71-5.
6. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
7. Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1566-9.
8. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118-23.
9. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate the equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
10. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-5.
11. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
12. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al, for the SHOCK Investigators. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190-2.
13. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al, for the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
14. 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.
15. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-80.
16. 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.
17. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
18. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: 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.
19. Keeley EC, Boura JA, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
20. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-31.
21. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al, for the PRAGUE Study Group. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial. PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.

22. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82: 426-31.
23. 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.
24. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al, for the Air PAMI Study Group. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-9.
25. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol* 2000; 86: 30-4.
26. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Comparison of impact of emergency percutaneous revascularization on outcome of patients > 75 to those < 75 years of age with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1458-60.
27. 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.
28. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 366-74.
29. Klein LW, Block P, Brindis RG, et al, on behalf of the ACC-NCDR Registry. Percutaneous coronary interventions in octogenarians in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. Development of a nomogram predictive of in-hospital mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 394-402.
30. Devlin W, Cragg D, Jacks M, Friedman H, O'Neill W, Grines C. Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that in younger patients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 573-6.
31. Paul SD, O'Gara PT, Mahjoub ZA, et al. Geriatric patients with acute myocardial infarction: cardiac risk factor profiles, presentation, thrombolysis, coronary interventions, and prognosis. *Am Heart J* 1996; 131: 710-5.
32. Sakai K, Nakagawa Y, Kimura T, et al. Comparison of results of coronary angioplasty for acute myocardial infarction in patients > 75 years of age versus patients < 75 years of age. *Am J Cardiol* 2002; 89: 797-800.
33. de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, et al, on behalf of the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1723-8.
34. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145: 862-7.