

La Trombolisi nell'Infarto Miocardico Acuto
in Medicina d'Urgenza:
Risultati del Trial Multicentrico Internazionale
ASSENT 3

Dr. Giuseppe Azzaro
DEA Ospedale S. Euegnio - Roma

IMA: la storia.

1900

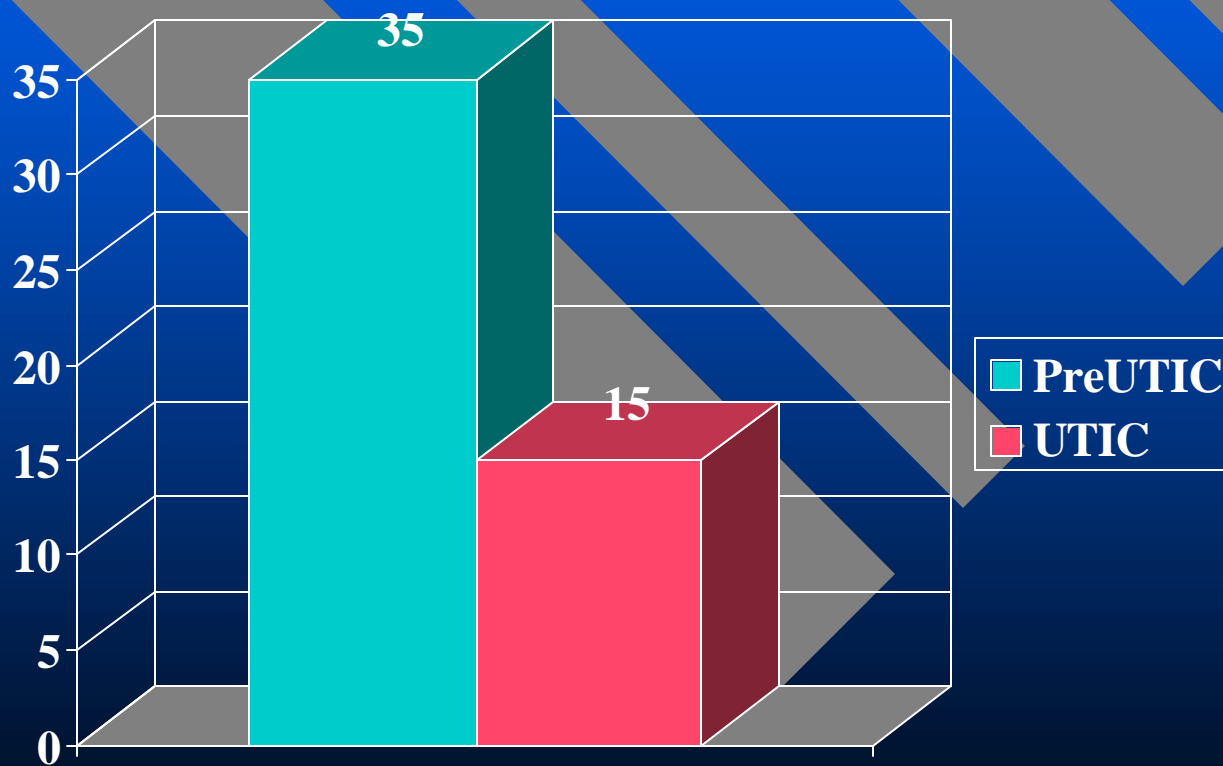
Terapia: le 3 L.

1. Letto
2. Lana
3. Latte

1900: Mortalità per IMA

35%

1970: le Unità Coronariche



GISSI 1

(Gruppo Italiano per lo Studio Streptochinasi nell'Infarto)

Quesiti chiave?

- *La Streptokinasi ev riduce la mortalità intraospedaliera?*
- *Il beneficio è correlato alla tempestività della somministrazione?*
- *I rischi associati al trattamento sono accettabili?*

GISSI 1

(Gruppo Italiano per lo Studio Streptochinasi nell'Infarto)

Risultati:

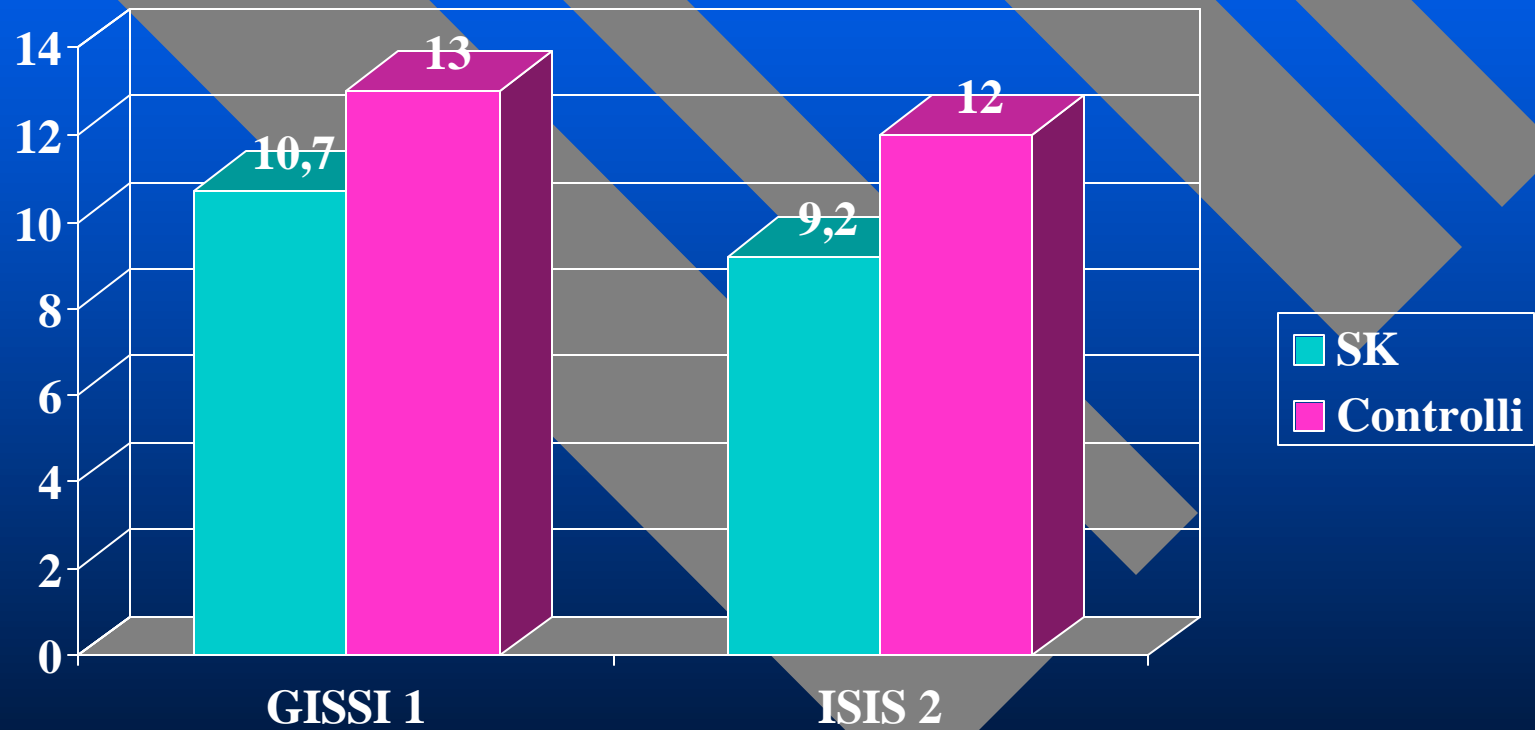
- 18% riduzione rischio relativo mortalità a 21 gg
- 10% riduzione rischio relativo mortalità a 12 mesi

Il beneficio è strettamente correlato al tempo:

- 23% riduzione rischio relativo mortalità a 21 gg se trattati entro la 3^a ora
- Assenza di benefici significativi se trattati dopo la 6^a ora
- 47% riduzione rischio relativo mortalità a 21 gg se trattati entro la 1^a ora

Trombolisi: lo stato dell'arte

Studi di mortalità



TIMI 1

(Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Ipotesi: la sopravvivenza dopo un infarto dipende dal rapido ripristino del flusso sanguigno nel territorio dell'arteria responsabile dell'infarto.

Domanda chiave:

- *Agenti trombolitici differenti hanno diversa efficacia sulla pervietà dell'arteria?*

TIMI 1

(Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Risultati:

- *Superiore efficacia sulla pervietà coronarica di rt-PA vs Sk (62% vs. 31% a 90 minuti)*

TIMI 1

(Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Problemi irrisolti:

- *La diversa efficacia sulla pervietà a 90 minuti si traduce in risultati clinici di mortalità?*

GISSI-2

(Gruppo Italiano Studio Streptochinasi nell'Infarto)

Domande chiave:

- *Qual è il beneficio relativo di rt-PA vs SK?*
- *Qual è l'effetto dell'aggiunta di eparina sc?*
- *Il rapporto rischio/beneficio degli eventi avversi è accettabile?*

Dr. Giuseppe Azzaro DEA Ospedale S. Eugenio - Roma

GISSI-2

(Gruppo Italiano Studio Streptochinasi nell'Infarto)

Risultati:

- *Media mortalità intraospedaliera: 8,7%*
- *Non differenze statisticamente significative:*
 - SK e rtPA (8,5% vs 8,9%)
 - pz trattati con o senza eparina (8,5% vs 8,9%)

RAAMI

(Rapid Administration of Alteplase in Myocardial Infarction)

Domande chiave:

- *La somministrazione di rt-PA accelerato comporta maggiori benefici rispetto al regime tradizionale?*
- *La somministrazione accelerata determina incremento degli effetti collaterali?*

RAAMI

(Rapid Administration of Alteplase in Myocardial Infarction)

Risultati:

- *Superiore pervietà con rt-PA accelerato (76%) confrontato con regime standard (63%) a 60 minuti*
- *Assenza di differenze significative rispetto agli effetti collaterali*

GUSTO 1

(Global Utilisation of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries)

Domande chiave:

- *Quale regime trombolitico produce i migliori effetti sulla sopravvivenza?*
- *Qual è il “beneficio clinico netto” dei diversi regimi (mortalità combinata con stroke disabilitante non fatale)?*

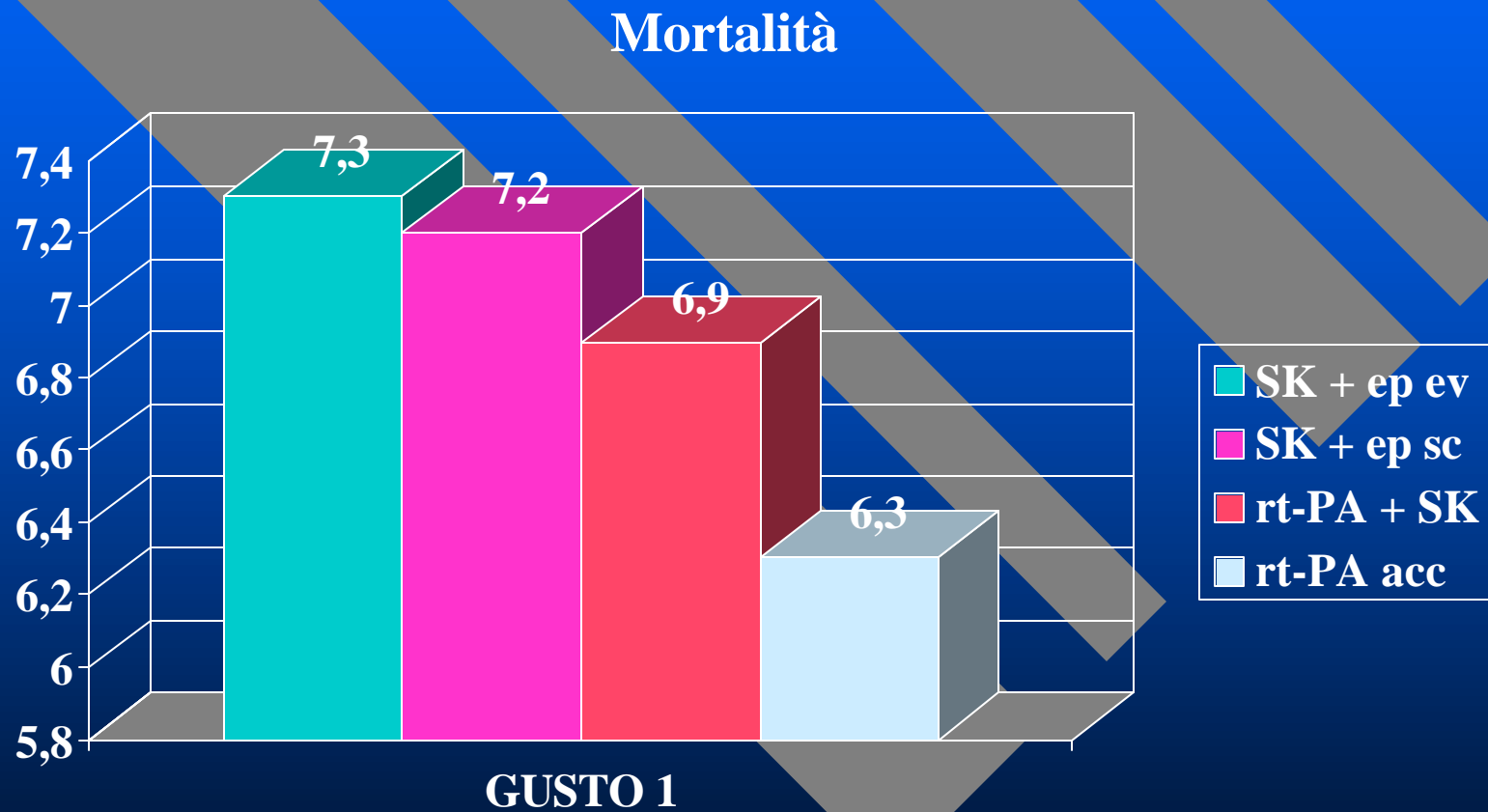
GUSTO 1

(Global Utilisation of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries)

Risultati:

- *rt-PA accelerato ha raggiunto l'obiettivo pre-definito di riduzione assoluta dell'1% del rischio di mortalità vs SK*
- *Riduzione dell'11,5% del rischio relativo di mortalità e stroke disabilitante non fatale vs SK*
- *Beneficio clinico netto di 10 vite salvate su 1000 pz al prezzo di 1 stroke disabilitante non fatale*

Trombolisi: lo stato dell'arte (3)



ASessment Safety and Efficacy of New Thrombolytic Regimen ASSENT 3

Valutare efficacia e sicurezza di:

1. TNK-tPA con enoxaparina
2. Dose dimezzata di TNK-tPA con abciximab
più dose ridotta di eparina non frazionata
3. TNK-tPA più eparina non frazionata

Arruolamento

- 575 centri in 26 nazioni
- 6116 pazienti arruolati
- Maggio 2000 – Aprile 2001

Razionale

TNK-tPA con enoxaparina:

- Favorevoli effetti delle eparine a basso peso molecolare in recenti trials su piccola scala
- Le eparine a basso peso non sono state mai studiate in un trial di grossa portata

TNK-tPA con abciximab:

- La combinazione di metà dose di litico più abciximab sembra migliorare la pervietà dell'arteria relativa all'infarto e la riperfusione tissutale

ASSENT 3: lo studio

Studio multicentrico, internazionale, randomizzato (1:1:1), controllato, a gruppi paralleli, in pazienti con Infarto Miocardico Acuto con sopralivellamento ST con insorgenza dei sintomi inferiore alle 6 ore e trattati con uno dei tre differenti regimi di riperfusione.

Endpoints primari

1. Mortalità a 30 gg o reinfarto intraospedaliero o ischemia refrattaria intraospedaliera (Endpoint combinati di efficacia).
2. Mortalità a 30 gg o reinfarto intraospedaliero o ischemia refrattaria intraospedaliera o emorragia intracranica o emorragie maggiori intraospedaliere (Endpoint combinati di Efficacia e Sicurezza).

Arruolamento, Analisi dei dati e Pubblicazione

- 6.095 pz arruolati
- 575 ospedali in 26 paesi
- Primo paziente: 25 maggio 2000
- Ultimo paziente: 5 aprile 2001
- Lancet 25 Agosto 2001

Caratteristiche basali dei pazienti

	Enox	Abc	UFH	P-value
Età	61	61	61	0.41
Età > 75	13	12	13	0.21
Donne	23%	24%	23%	0.40
Peso	79	79	79	0.73
Altezza	170	170	170	0.51
Killip I	89%	88%	88%	0.61
Killip II-III	10%	11%	12%	0.51
Killip IV	0.3%	0.4%	0.4%	0.50

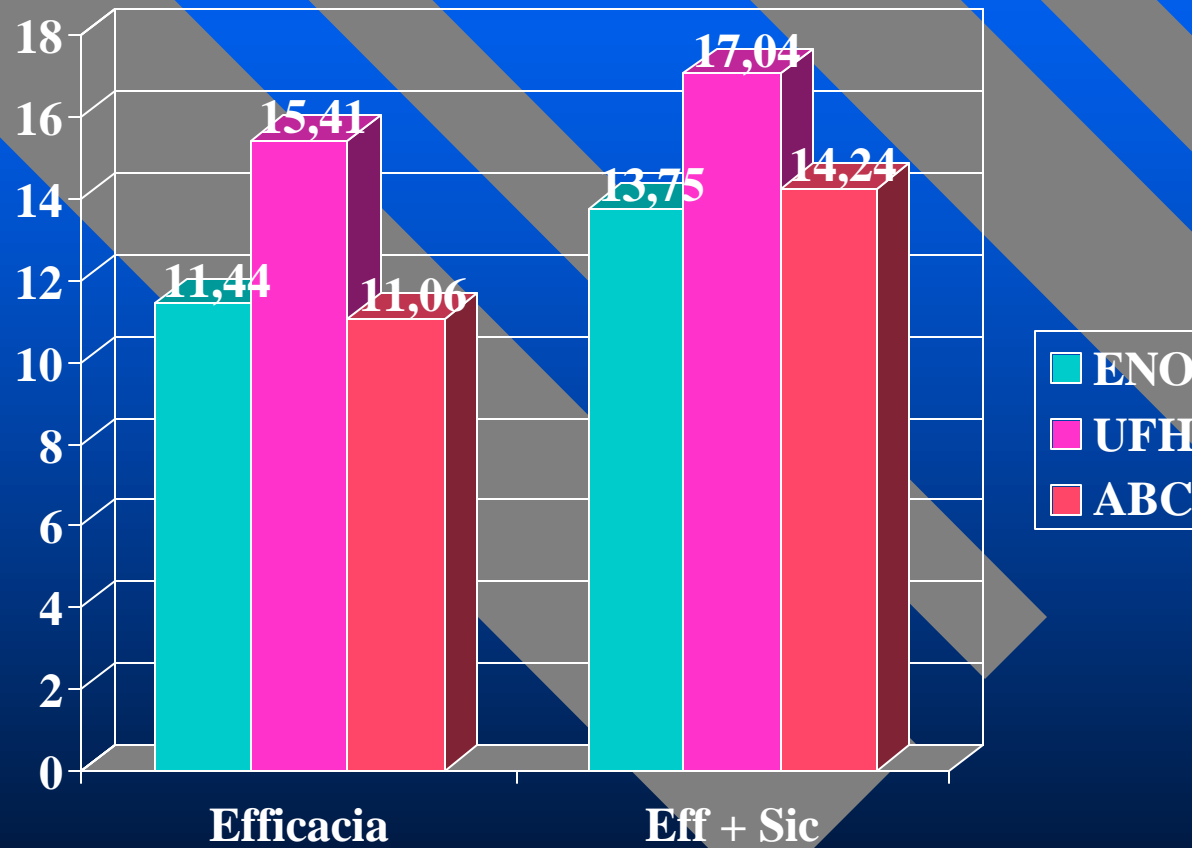
Caratteristiche basali dei pazienti (2)

	ENOX	ABC	UFH	P-value
IMA anter.	39%	38%	38%	0.91
IMA infer.	56%	56%	57%	0.84
Altre loc.	4.6%	4.8%	5.0%	0.67
Ipertensione	41%	41%	41%	0.99
Diabete	19%	18%	18%	0.66
Pregresso IMA	14%	13%	14%	0.52
Pregresso BPAC	3.6%	3.3%	2.6%	0.19
Pregressa PTCA	6.2%	6.0%	6.4%	0.86
Fumatori	44%	47%	47%	0.16

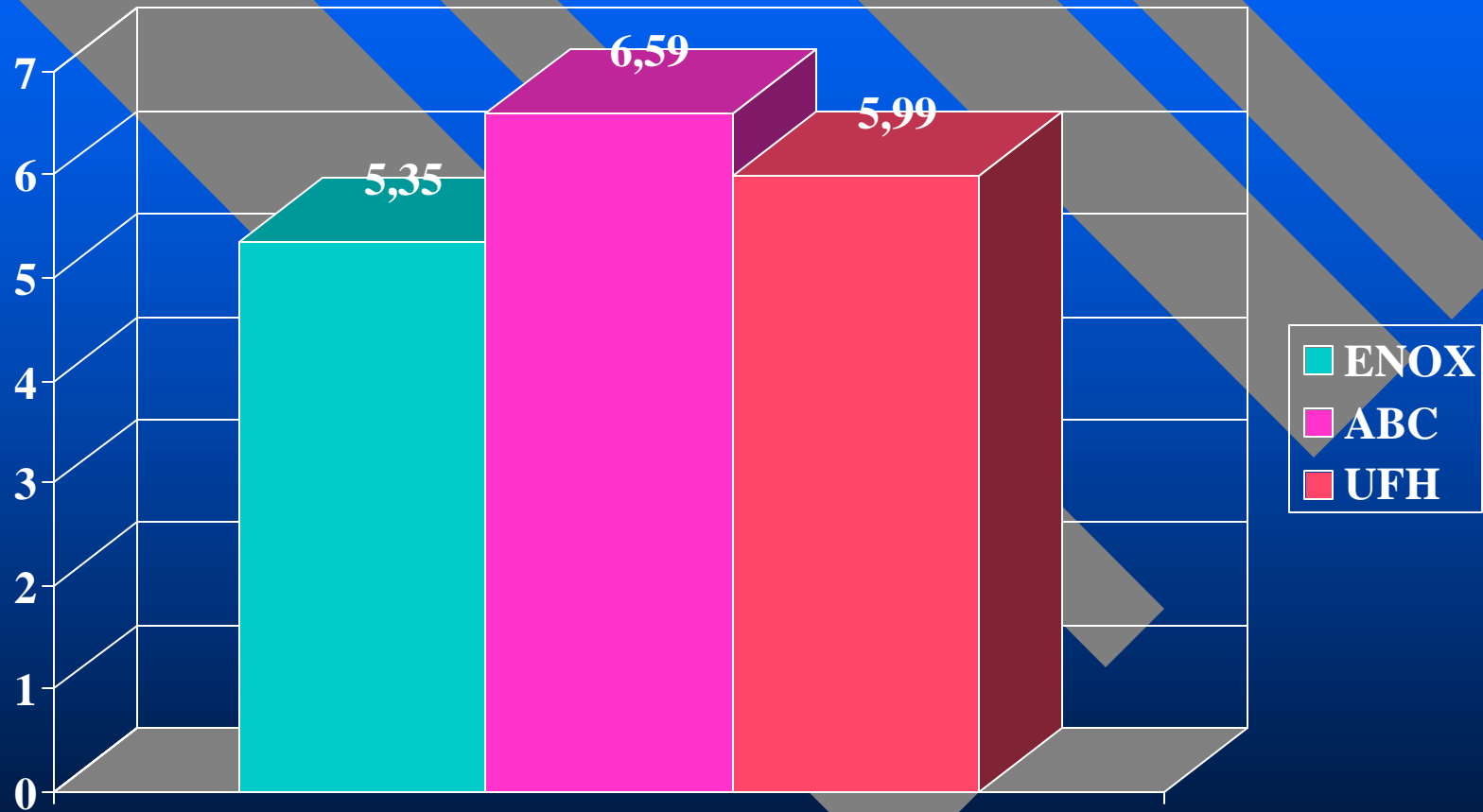
Trattamenti concomitanti

%	ENOX	ABC	UFH	P-value
Ca-antag.	11	10	11	0.82
Nitrati ev	73	71	73	0.25
Beta-bloc	84	84	83	0.73
ACE-i	62	60	63	0.18
Sartani	3.1	2.9	3.1	0.87
Statine	52	50	51	0.24

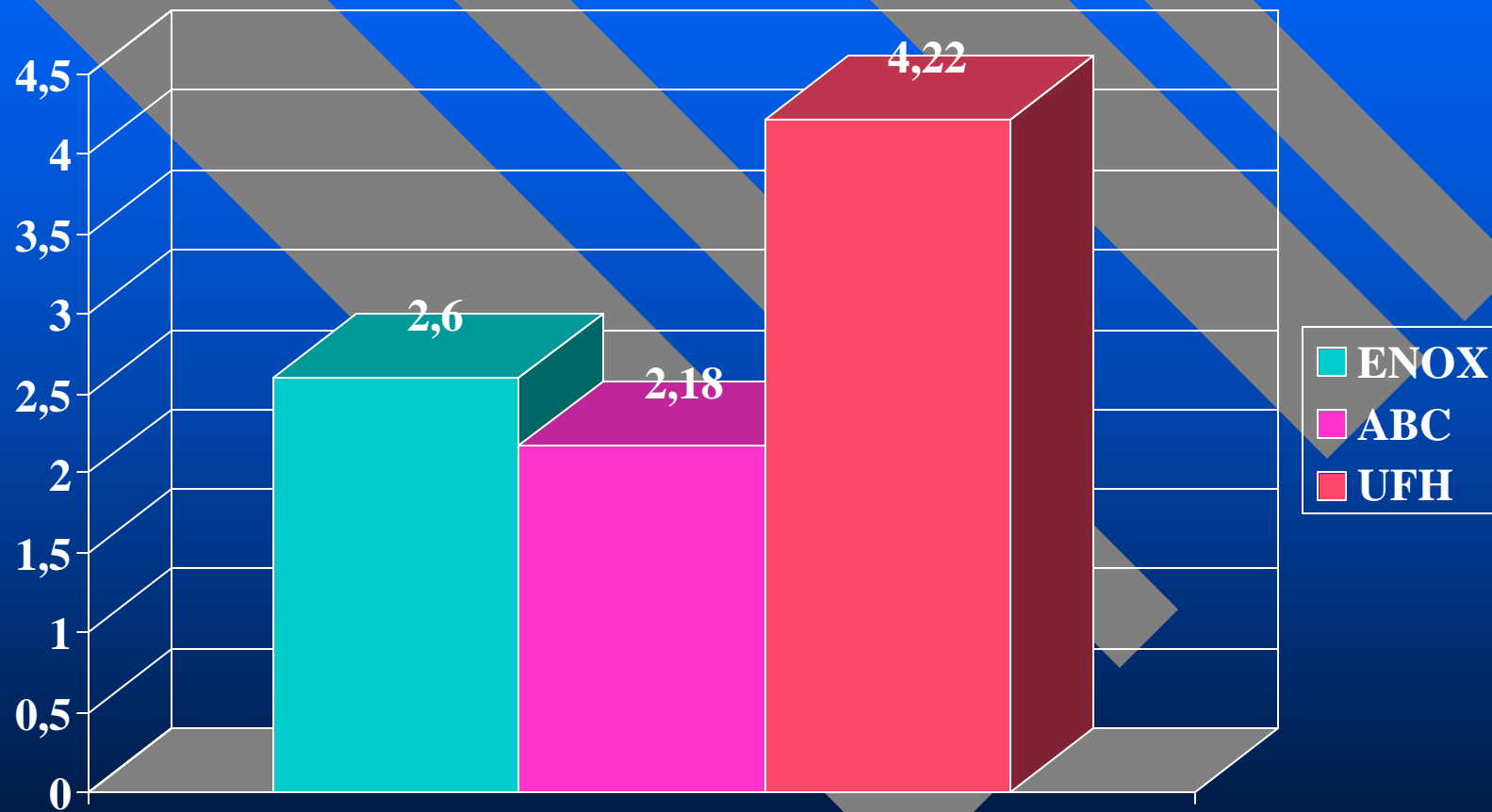
Risultati: Endpoint combinati



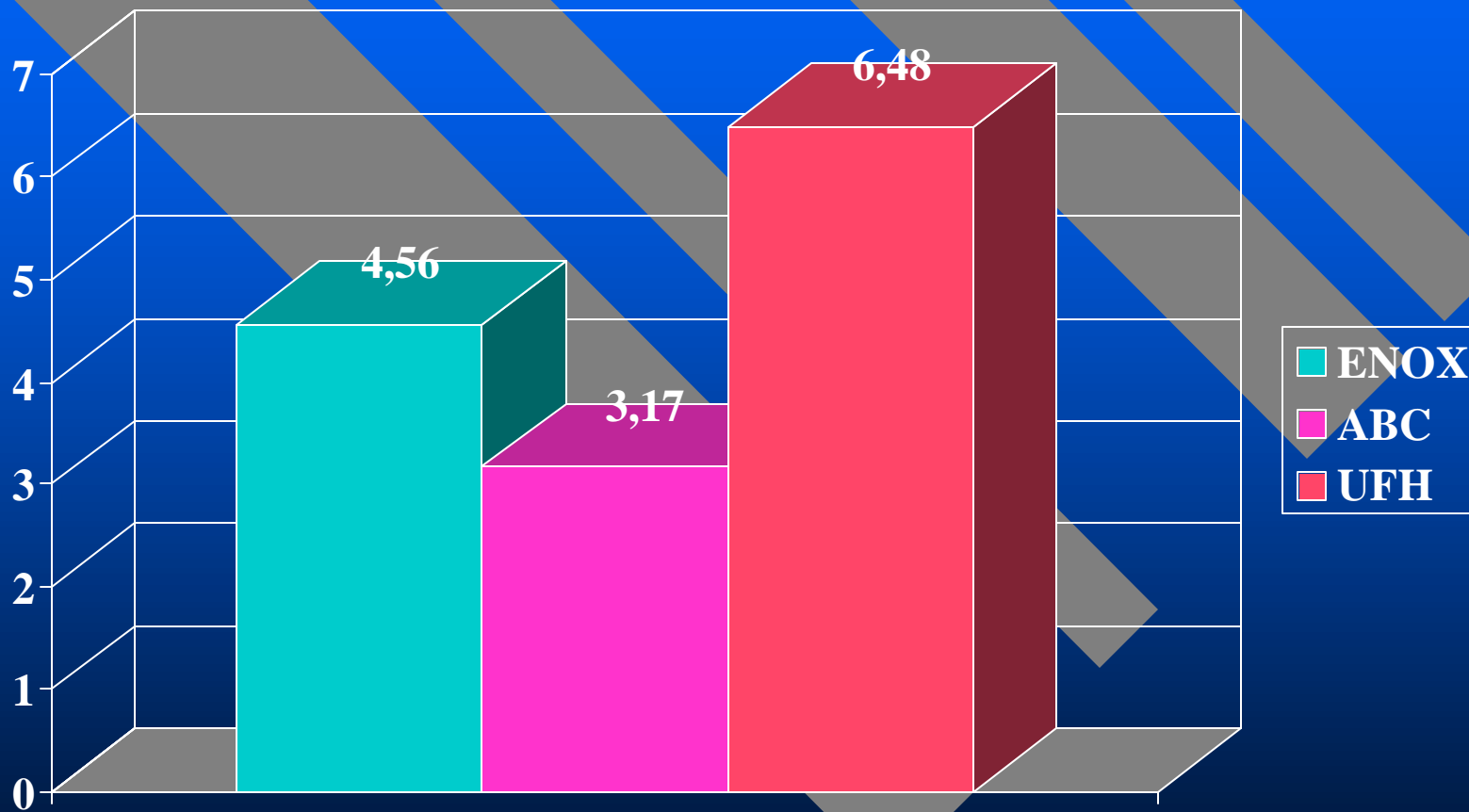
Mortalità a 30 gg



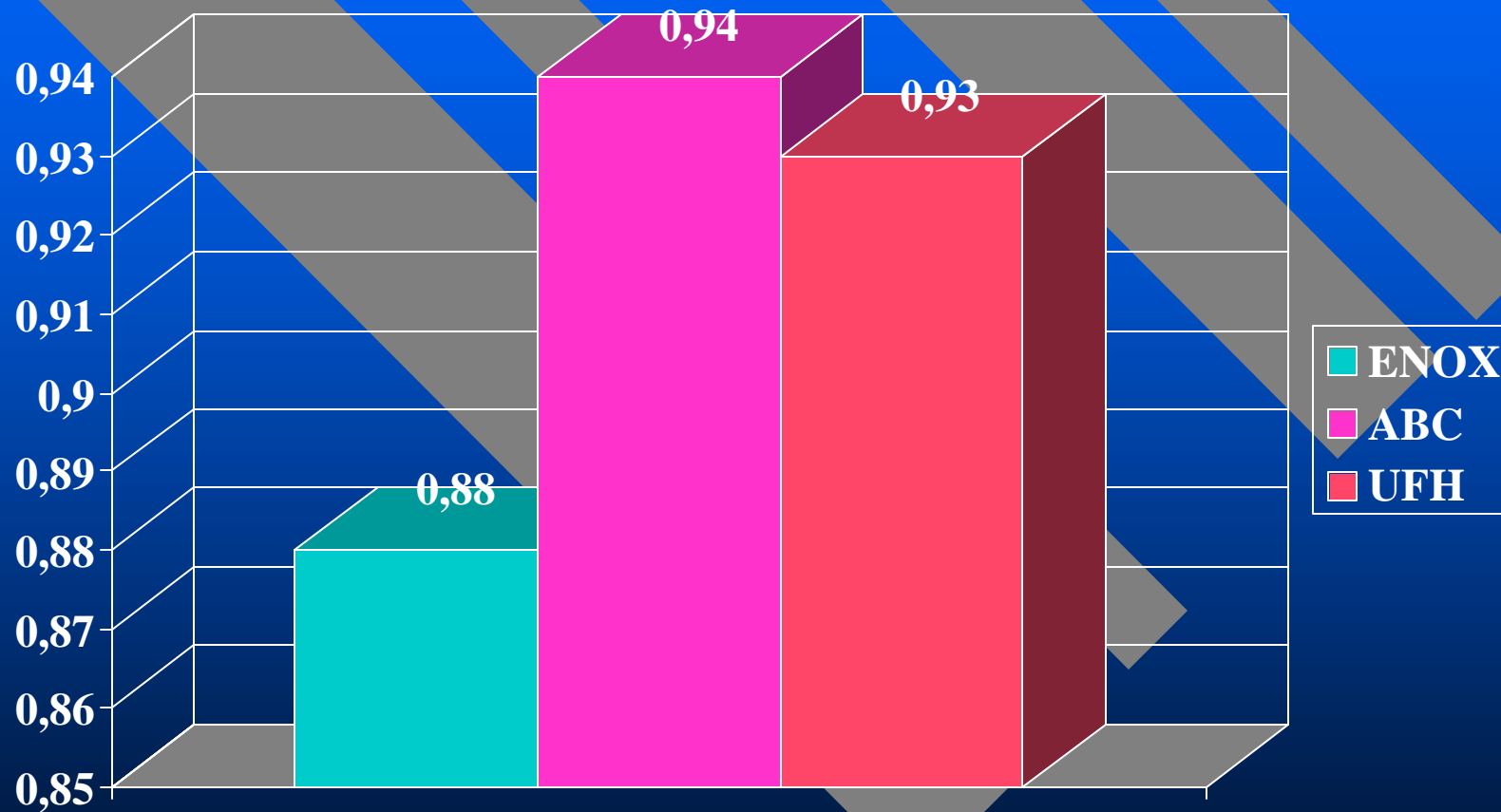
Re-IMA intraospedaliero



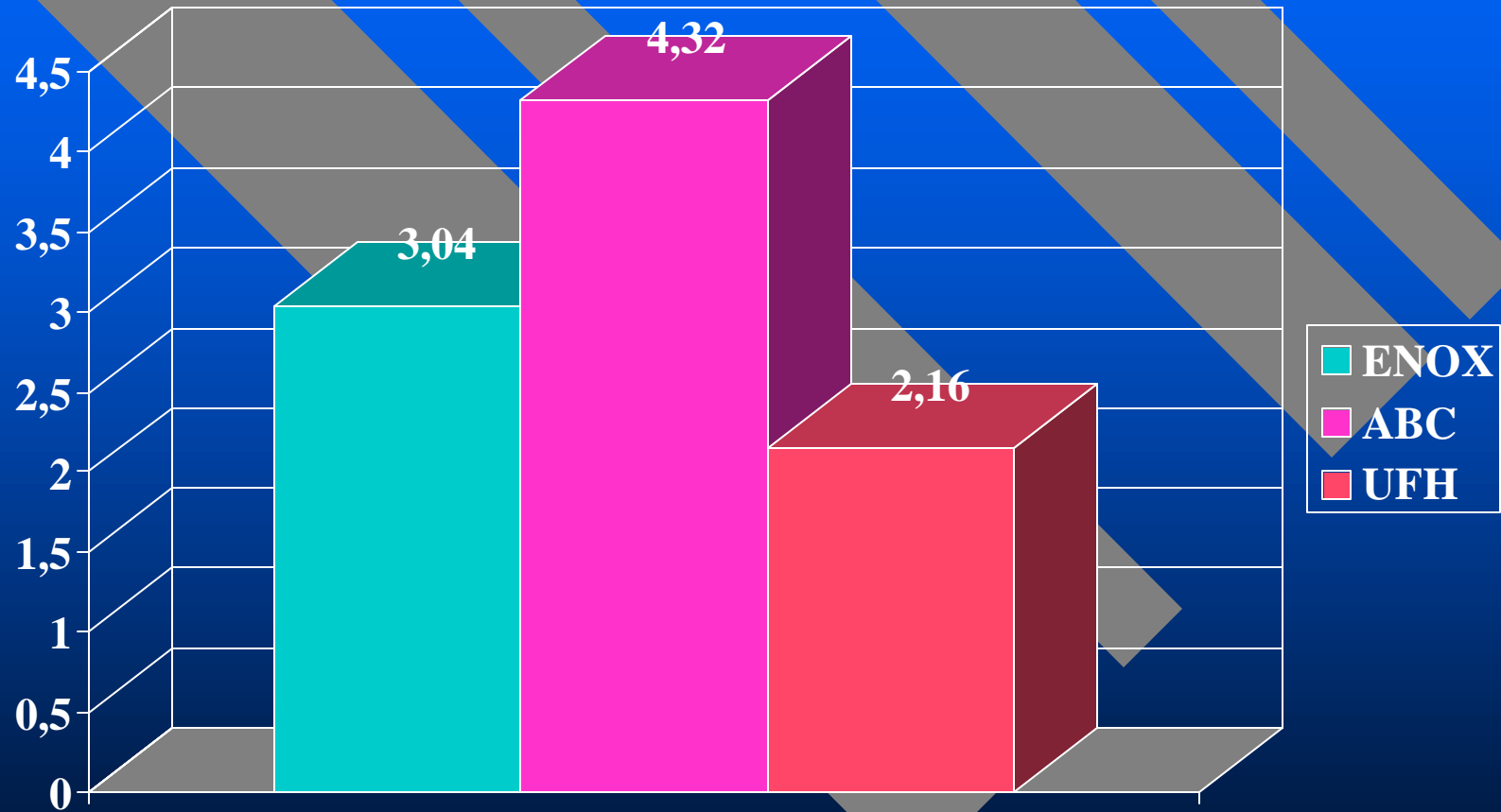
Ischemia refrattaria intraospedaliera



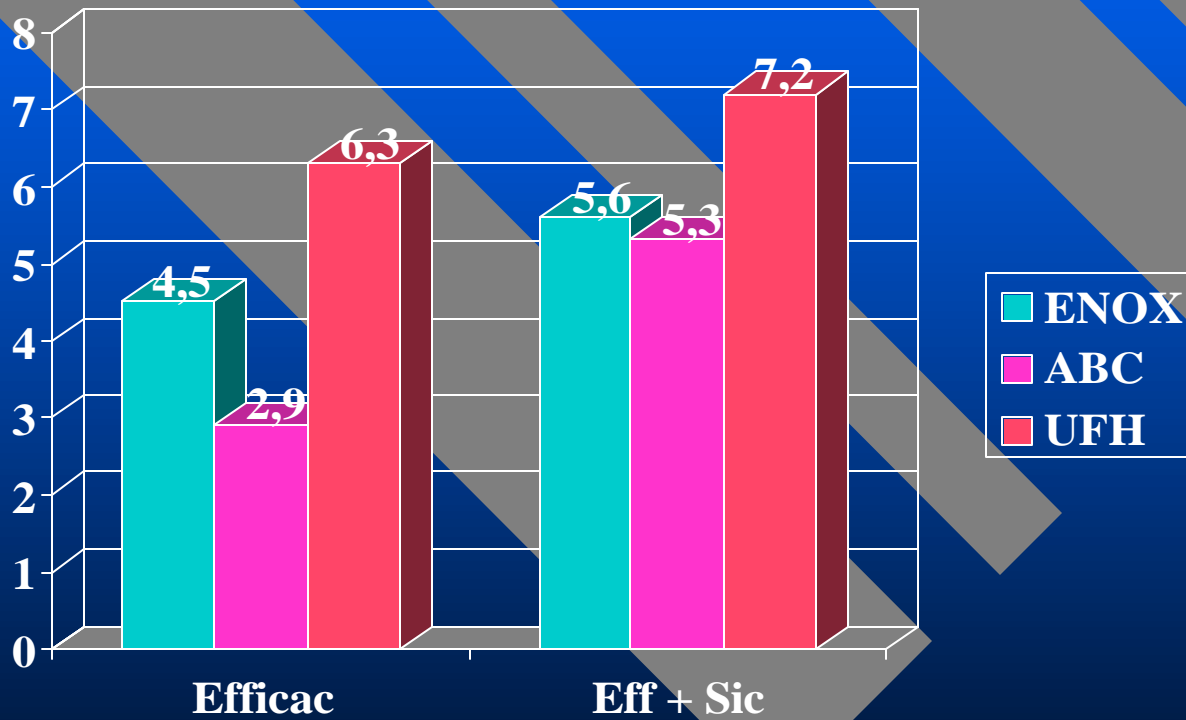
ICH intraospedaliere



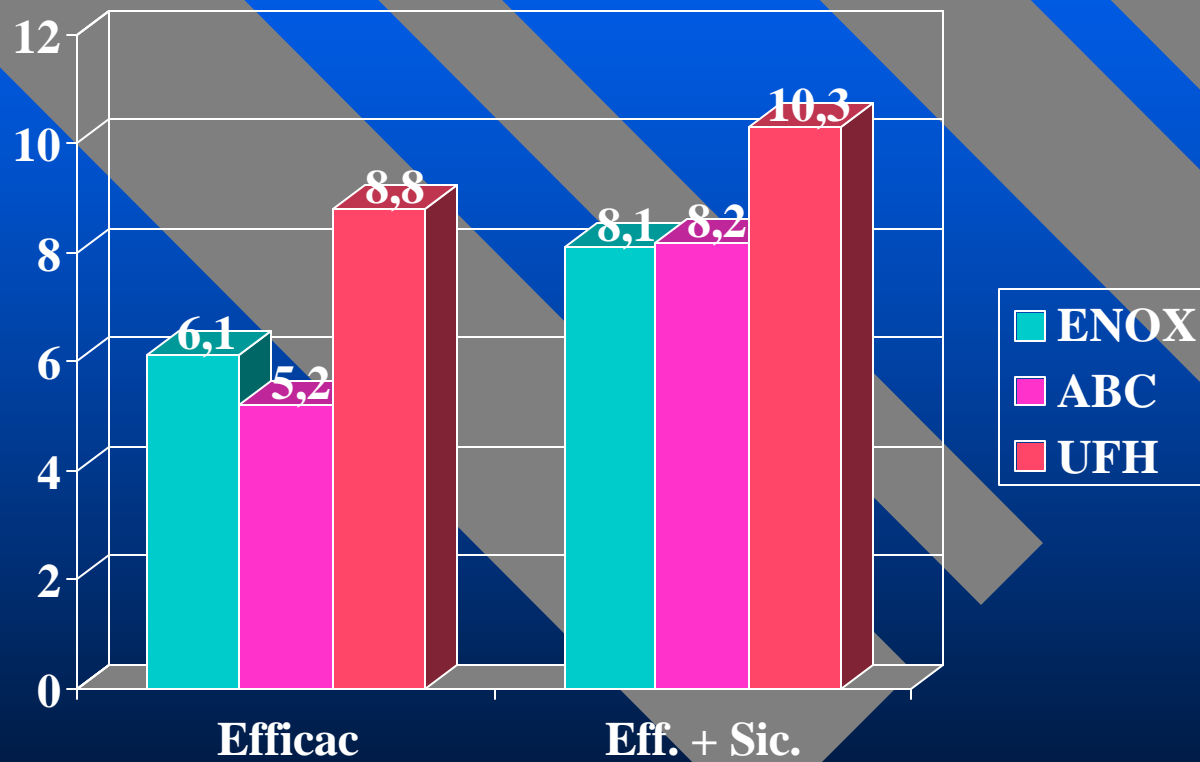
Emorragie gravi intraospedaliere



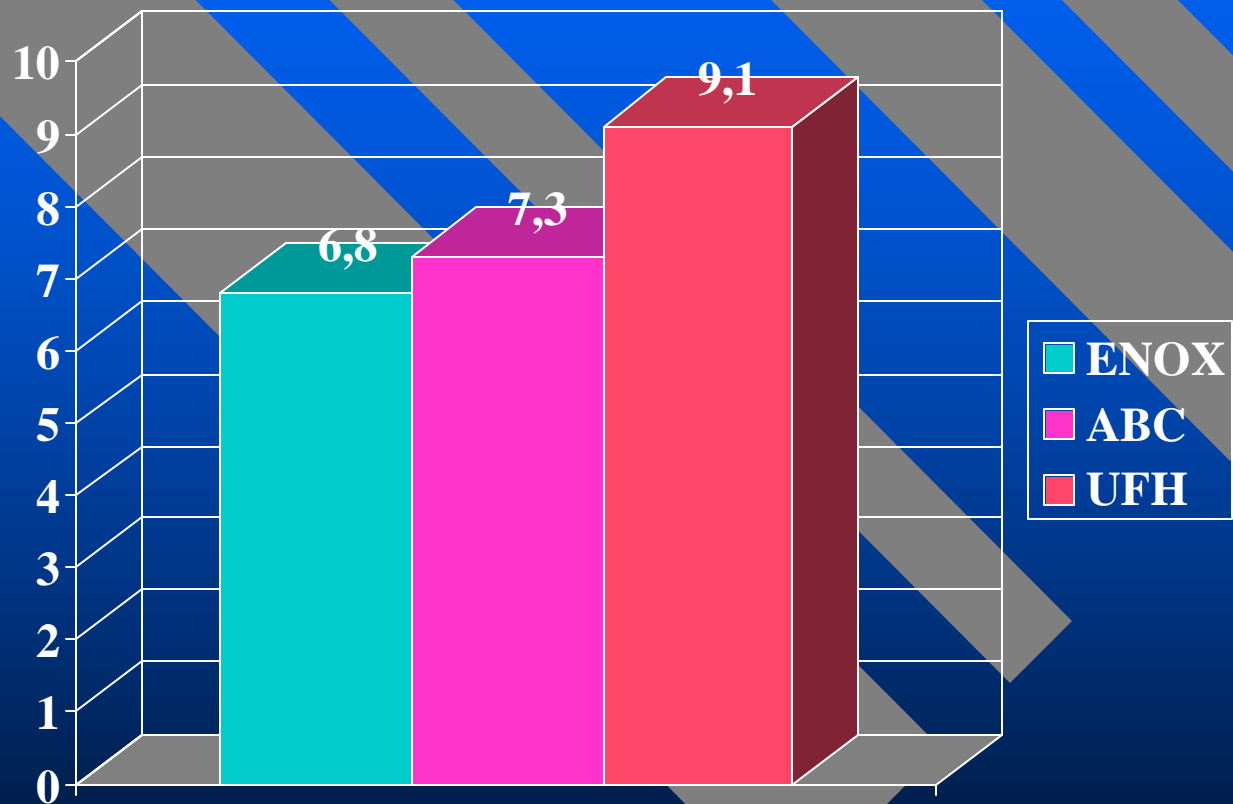
Endpoint primari combinati alla 24 h



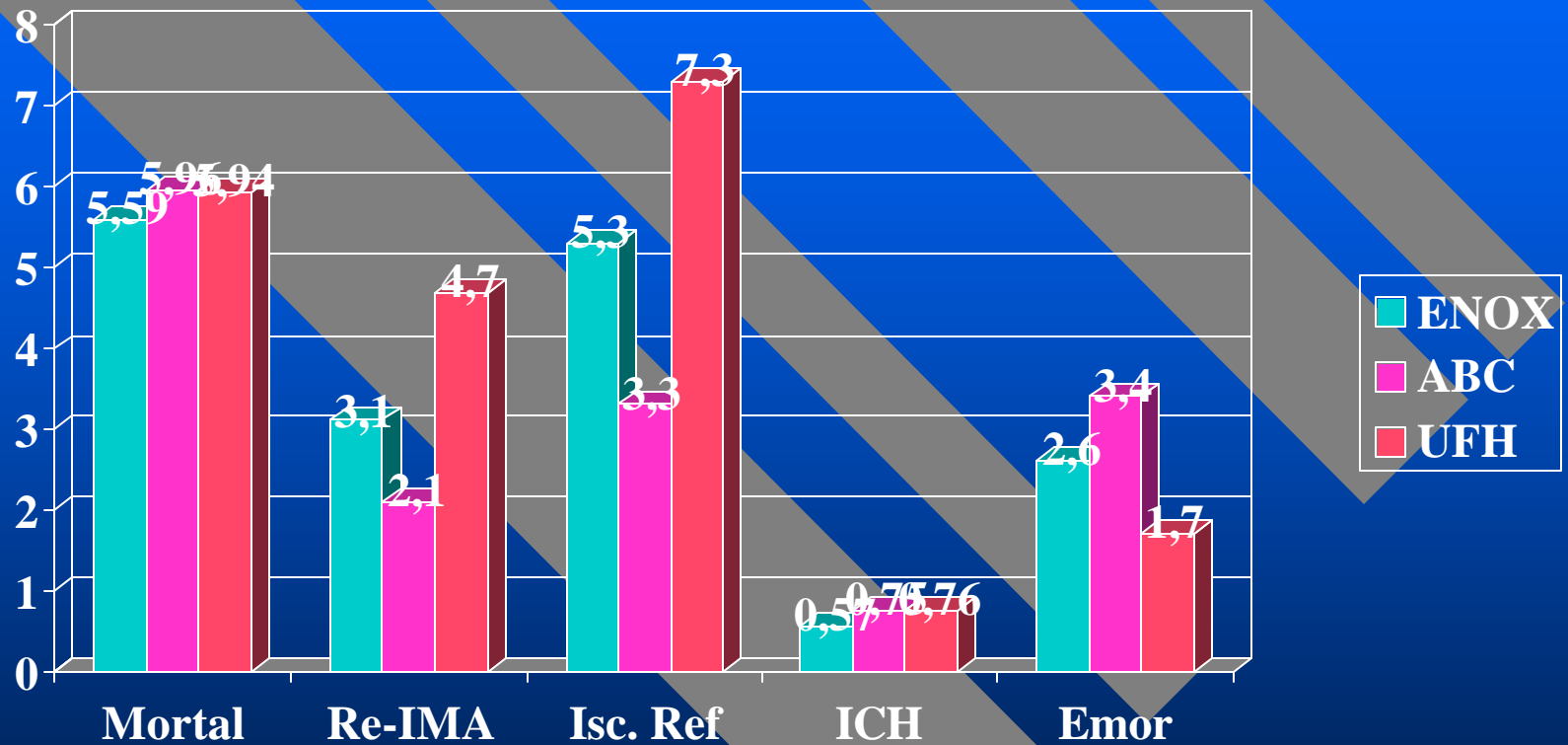
Endpoint primari combinati alla 48 h



Mortalità o Re-IMA a 30 gg



Endpoint primari in pz < 76 aa con IMA anteriore



Pazienti > 75aa: risultati

%	ENOX	ABC	UFH	P-value
Endpoint Efficacia	20.9	26.6	26.2	0.228
Endpoint Eff. + Sic.	25.5	36.9	28.0	0.018
Mortalità a 30 gg	15.6	22.3	15.9	0.113
ICH Intraospedal	1.52	2.58	0.74	0.258
Emorragie intraospedal	7.2	13.3	4.1	0.001

Complicanze emorragiche

%	ENOX	ABC	UFH	P
Gastroint.	2.72	4.91	2.04	<0.0001
Genito Urinarie	3.22	4.50	3.23	0.054
Epistassi	1.68	4.04	1.74	<0.0001
Gengivali	3.42	15.29	3.33	<0.0001
Retroperitoneali	0.30	0.15	0.15	0.622

Conclusioni

I regimi di trattamento con enoxaparina ed abciximab riducono significativamente le complicanze ischemiche dell'infarto miocardico acuto.

Conclusioni

Tenendo conto però dei criteri di efficacia e sicurezza la combinazione enoxaparina e TNK-tPA è risultata il miglior trattamento.

Conclusioni

La maneggevolezza del regime di trattamento tenecteplase (bolo) ed enoxaparina (s.c.) assicura un trattamento più tempestivo dell'IMA in Emergency-room, garantendo l'abbattimento dei tempi pre-lisi.