- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Fri, 19 Apr 2024, 09:29:29

Lo studio FINESSE

(G Ital Cardiol 2009; 10 (1): 1-5)

Background. È stato ipotizzato che l'intervento di angioplastica coronarica (PCI) preceduto da somministrazione precoce di abciximab in aggiunta a mezza dose di reteplase (PCI facilitata con terapia d'associazione) o da somministrazione di abciximab da solo (PCI facilitata con abciximab) rispetto al solo abciximab somministrato immediatamente prima della procedura (PCI primaria) determini un miglioramento dell'outcome nei pazienti con infarto miocardico acuto associato a sopraslivellamento del tratto ST.

Metodi. In questo studio internazionale, in doppio cieco e controllato i pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST presentatisi entro 6h dall'insorgenza dei sintomi sono stati randomizzati nei tre bracci PCI facilitata con terapia d'associazione, PCI facilitata con abciximab o PCI primaria. Tutti i pazienti hanno ricevuto eparina non frazionata o enoxaparina prima della PCI e infusione di abciximab per le 12h successive all'intervento. L'endpoint primario era costituito dal rischio combinato di morte per tutte le cause, occorrenza di fibrillazione ventricolare oltre le 48h dalla randomizzazione, shock cardiogeno e scompenso cardiaco congestizio durante i primi 90 giorni post-randomizzazione.

Risultati. Un totale di 2452 pazienti sono stati randomizzati ad uno dei gruppi di trattamento. Una percentuale significativamente superiore di pazienti del gruppo PCI facilitata con terapia d'associazione ha mostrato una precoce risoluzione del tratto ST (43.9%) rispetto sia al gruppo PCI facilitata con abciximab (33.1%) sia al gruppo PCI primaria (31.0%; rispettivamente p = 0.01 e p = 0.003). L'endpoint primario si è verificato nel 9.8%, 10.5% e 10.7% dei pazienti, rispettivamente, del gruppo PCI facilitata con terapia d'associazione, PCI facilitata con abciximab e PCI primaria (p = 0.55); l'incidenza di mortalità a 90 giorni è risultata rispettivamente del 5.2%, 5.5% e 4.5% (p = 0.49).

Conclusioni. Nei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST, né la PCI facilitata con abciximab + reteplase, né la PCI facilitata con solo abciximab hanno determinato un significativo miglioramento dell'outcome clinico rispetto al solo abciximab somministrato prima della procedura. [N Engl J Med 2008; 358: 2205-17]

© 2009 AIM Publishing Srl

Anna Sonia Petronio partecipa in qualità di Investigator allo studio FINESSE ANGIO.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Anna Sonia Petronio

U.O. di Malattie Cardiovascolari I
AOUP Ospedale Cisanello
Via Paradisa, 2
56124 Pisa
E-mail:
as.petronio@gmail.com

Prof. Federico Piscione

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche
Università degli Studi "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail: piscione@unina.it

Il punto di vista di Anna Sonia Petronio*

Nella terapia dell'infarto miocardico acuto lo scopo primario è di ottenere una riperfusione ottimale riducendo il più possibile il tempo di ischemia. La diagnosi precoce seguita da rapida riperfusione sono obbligatori. Le linee guida attuali riconoscono nell'angioplastica coronarica (PCI) primaria la migliore terapia riperfusiva, associata al trattamento con inibitori piastrinici e nell'organizzazione della rete la maniera migliore per permettere al maggior numero di pazienti di trarne giovamento. Nonostante tutti gli sforzi, sono molti i ritardi nella realizzazione dei percorsi terapeutici e, sia in Europa che oltreoceano, siamo ancora lontani dal raggiungere tempi ottimali. Conseguentemente una terapia aggiuntiva, precoce e "facilitante" la successiva PCI è sembrata la soluzione più convincente.

Negli ultimi anni molti piccoli studi, registri monocentrici e multicentrici hanno cercato di rispondere a questa necessità e hanno dato risultati non conclusivi sulla possibilità di migliorare la riperfusione con una terapia precoce "facilitante" la PCI primaria, con trombolitico da solo o in associazione con un inibitore o con il solo inibitore[1-6]. Molti sono stati in Europa e in Italia i network sviluppati applicando una delle opzioni farmacologiche prima del trasporto al laboratorio di emodinamica, ed i risultati di alcuni registri ne hanno sottolineato i vantaggi. Dopo i risultati negativi dello studio ASSENT-4[2] con terapia trombolitica subito prima della PCI, dallo studio FINESSE[7] ci si aspettava invece una dimostrazione dei benefici della PCI facilitata, ed in particolare della superiorità dell'associazione trombolitico + inibitore anche rispetto alla somministrazione precoce del solo inibitore.

Il risultato di questo studio randomizzato controllato in doppio cieco non ha tuttavia evidenziato nessuna superiorità, anzi un risultato negativo per l'endpoint primario, causando una reazione di incredulo stupore. Lo studio FINESSE è stato quindi visto come la pietra tombale della PCI facilitata.

L'incredulità e lo stupore appaiono tuttavia eccessivi, come anche il considerare il FINESSE uno studio con un messaggio del tutto

*U.O. di Malattie Cardiovascolari I, AOUP Ospedale Cisanello, Pisa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Fri, 19 Apr 2024, 09:29:29

negativo. Del resto anche le ultimissime metanalisi pubblicate[8-12] hanno evidenziato benefici parziali dalla PCI facilitata (Tabella 1).

L'analisi condotta dalla Keeley et al.[13] non ha mostrato differenze statisticamente significative per morte e reinfarto tra l'uso precoce degli inibitori o la comboterapia rispetto alla primaria, mentre ha sottolineato lo svantaggio dell'uso del trombolitico seguito dalla PCI, in linea con i risultati dell'ASSENT-4. I risultati di Montalescot et al.[10] mostrano un trend di riduzione della mortalità con la somministrazione precoce dell'inibitore, che però non raggiunge la significatività (3.4 vs 4.7%), andamento confermato anche per il reinfarto e l'endpoint composito (morte, reinfarto, rivascolarizzazione). Risultati leggermente discordanti li ha mostrati la metanalisi EGYPT, condotta sui dati di ogni singolo paziente da De Luca et al.[9]: gli autori ottengono risultati non significativi nella valutazione di tutti e tre gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, mentre evidenziano l'efficacia della somministrazione precoce di abciximab rispetto a quella delle altre piccole molecole.

È opportuno analizzare lo studio FINESSE da diverse angolazioni. Prima di tutto è uno studio con un disegno complesso, pensato su network per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, che ha coinvolto una popolazione di pazienti altamente selezionati, a rischio elevato per il 67%. L'interruzione precoce dello studio, quando mancavano 548 pazienti, nonostante fossero passati quasi il doppio dei mesi previsti per l'arruolamento, è lo specchio della complessità del disegno e, conseguentemente, della difficoltà dei singoli centri ad arruolare, centri che non sembrano inoltre ricalcare in pieno una vera organizzazione di rete. Infatti solo il 40% dei pazienti proveniva da ospedali periferici non dotati di emodinamica (centri *Spoke*), con necessità quindi di trasferimento ad un centro *Hub*. Inoltre la precocità della terapia è stata limitata alla somministrazione dei farmaci in studio al momento del ricovero, e non a monte, al momento della prima osservazione medica, caratteristica che Montalescot et al.[14] avevano dimostrato significativa nella sottoanalisi dello studio ADMIRAL.

L'analisi dei tempi effettuata dagli autori del FINESSE mostra due particolari da sottolineare:

1) il tempo medio sintomo-primo bolo è stato di 2.45h per tutti i pazienti, sia provenienti dai centri *Spoke* che ricoverati direttamente nel centro dotato di emodinamica (centro *Hub*); tale durata del pretrattamento sarebbe un tempo adeguato per consentire una parziale riperfusione farmacologica, ma è lontano dalle 2h entro le quali si può incidere in maniera più significativa sulla prognosi;
2) la differenza del tempo medio "door-to-balloon" tra pazienti *Spoke* e pazienti *Hub* è stata di soli 35 min; ipotizzando che i due terzi dei pazienti siano stati sottoposti a terapia precoce, in questi non ci sarebbe stato tempo per avere una differenza statisticamente significativa rispetto al braccio di confronto. Sembra possibile quindi che questi "bias" abbiano attutito la differenza in termini di efficacia tra i tre protocolli terapeutici.

Lo studio ha confermato la capacità, maggiore per l'associazione abciximab + trombolitico, di favorire la riperfusione del vaso prima dell'apertura meccanica: il flusso TIMI 3 preprocedurale è stato osservato in percentuale significativamente più alta in pazienti pretrattati con terapia combinata rispetto al solo abciximab e ancor di più rispetto alla PCI non facilitata (32 vs 14 e 12%, p <0.001). La prima ha dimostrato inoltre una maggiore risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST >70% a 60 e 90 min. La migliore ricanalizzazione preprocedurale, però, non si è tradotta in un miglior flusso TIMI 3 post-PCI, poiché non è stata osservata alcuna differenza tra i tre trattamenti, anche se la dismissione enzimatica è stata significativamente minore nei pazienti trattati con PCI facilitata. Lo stesso andamento discordante è presente in altri studi, mentre in alcuni si è comunque osservato un miglior dato angiografico postprocedura[15]. La riperfusione del microcircolo con riduzione del danno da "no-reflow" è condizionata da numerosi fattori (temporali, meccanici e metabolici) e sarebbe estremamente limitativo pensare che possano essere influenzati unicamente da una determinata terapia, anche se valida sotto altri aspetti.

È comunque importante sottolineare che i dati angiografici finora pubblicati non sono completi; forse sarà possibile avere maggiori informazioni non appena verranno pubblicati i risultati del sottostudio FINESSE ANGIO, nel

Tabella 1. Risultati di alcune metanalisi e di un registro confrontati con quelli del FINESSE.

	Anno	Risoluzione ST totale			TIMI 3 preprocedura			TIMI 3 postprocedura			Mortalità a breve termine		
		Facilitata	Primaria	p	Facilitata	Primaria	p	Facilitata	Primaria	p	Facilitata	Primaria	p
Metanalisi													
EGYPT[9]	2008	60.3%	54.1%	0.02	22.5%	9.7%	0.0001	90%	84%	0.03	3.7%	4.6%	NS
Sinno[11b]	2007	ND	ND		49%	21%	<0.001	87%	88%	NS	3.5%	1.6%	NS
Keeley[13a]	2006	ND	ND		26%	15%	0.0001	90%	85%	0.057	3%	3%	NS
Keeley[13b]	2006	ND	ND		37%	15%	0.0001	88%	90%	NS	4%	1%	NS
Montalescot[10a]	2004	ND	ND		20%	12%	<0.001	ND	ND		3%	5%	NS
Registro													
EUROTRANSFER[15]	2007	ND	ND		17.7%	8.9%	<0.0001	93.6%	86.3%	<0.0001	3.85%	7.52%	0.01
Studio													
FINESSE[7a]	2008	33.1%	31%	NS	14.1%	12%	<0.001	90%	91%	NS	5.5%	4.5%	NS
FINESSE[7b]	2008	43.9%	31%	0.003	32.8%	12%	<0.001	92%	91%	NS	5.2%	4.5%	NS

ND = non disponibile.

[a]somministrazione precoce di abciximab; [b]terapia d'associazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Fri, 19 Apr 2024, 09:29:29

quale sono stati valutati parametri più specifici quali il "corrected TIMI frame count" e il "myocardial blush".

Riguardo ai risultati in termini di sicurezza, il trial da alcune importanti conferme:

- l'associazione dell'inibitore con il trombolitico determina una percentuale maggiore di sanguinamenti sia maggiori che minori, meno significativa con il solo inibitore;
- il rischio di emorragie intracraniche è quasi nullo con l'abciximab sia precoce che tardivo e questo rischio è assente anche in pazienti con età >75 anni;
- la terapia con inibitore causa una percentuale più alta di emorragie sia minori che maggiori, spesso legate però al sito di accesso.

Lo studio in questione non annulla la possibilità che una terapia precoce possa favorire la PCI primaria, ma che questa terapia non debba essere applicata a tutti i pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST.

Le terapie antipiastriniche e/o antitrombotiche che vengono usate oggi nella terapia riperfusiva, e che possiedono senza dubbio un'efficacia dimostrata, hanno anche loro il rovescio della medaglia, ed è quindi fondamentale soppesare i due piatti della bilancia. Il FINESSE conferma la validità dell'associazione PCI + abciximab, dimostrando una mortalità molto bassa pari al 4.5% a 90 giorni e al 7% ad 1 anno, risultati non facilmente superabili almeno in questo tipo di popolazione. L'uso di terapie farmacologiche precoci probabilmente non è necessario in tutti i pazienti, ma è probabile che ci siano categorie più a rischio, quali infarti anteriori estesi o shock cardiogeno, che possono giovarsi del trattamento. La discrepanza tra i risultati del FINESSE e quelli dei registri[15,16] può farci ipotizzare l'applicabilità di questo tipo di protocollo farmacologico nei network realmente ben strutturati o nelle reti con tempi di trasporto particolarmente lunghi, dove la terapia facilitante viene eseguita sull'ambulanza, prima dell'arrivo in ospedale. Infine, è importante sottolineare come i risultati del FINESSE non debbano essere considerati discordanti rispetto a quelli del CARESS-in-AMI[3], ma considerati a questi complementari. In quest'ultimo si analizza l'efficacia della terapia combinata rispetto ad un atteggiamento conservativo in pazienti lontani da un centro *Hub* e si dimostra che l'approccio invasivo è migliore di quello conservativo. Il FINESSE e il CARESS ci dicono che questa non è una terapia necessaria per tutti, ma comunque migliore rispetto ad un atteggiamento conservativo e attendista.

Bibliografia

1. ADMIRAL Investigators. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study. Eur Heart J 2005; 26: 2520-3.
2. 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.
3. 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.
4. Gyongyosi M, Domanovits H, Benzer W, et al, for the ReoPro-BRIDGING Study Group. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion - results of the Austrian multi-centre randomized ReoPro-BRIDGING study. Eur Heart J 2004; 25: 2125-33.
5. Maioli M, Bellandi F, Leoncini M, Toso A, Dabizzi RP. Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAx-AMI Trial). J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1517-24.
6. Rakowski T, Zalewski J, Legutko J, et al. Early abciximab administration before primary percutaneous coronary intervention improves infarct-related artery patency and left ventricular function in high-risk patients with anterior wall myocardial infarction: a randomized study. Am Heart J 2007; 153: 360-5.
7. 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.
8. Arntz HR. Reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction - current status and perspectives for early and prehospital treatment. Resuscitation 2008; 77: 296-305.
9. De Luca G, Gibson M, Bellandi F, et al. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta-analysis. Heart 2008; 94: 1548-58.
10. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2004; 292: 362-6.
11. Sinno MC, Khanal S, Al-Mallah MH, Arida M, Weaver WD. The efficacy and safety of combination glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and reduced-dose thrombolytic therapy-facilitated percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am Heart J 2007; 153: 579-86.
12. Zimarino M, Sacchetta D, Renda G, De Caterina R. Facilitated PCI: rationale, current evidence, open questions, and future directions. J Cardiovasc Pharmacol 2008; 51: 3-10.
13. 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.
14. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. Eur Heart J 2007; 28: 443-9.
15. Dudek D, Siudak Z, Janzon M, et al, for the EUROTRANSFER Registry Investigators. European registry on patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for mechanical reperfusion with a special focus on early administration of abciximab - EUROTRANSFER Registry. Am Heart J 2008; 156: 1147-54.
16. Dudek D, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Local hospital networks for STEMI treatment for a population of half a million inhabitants increase the use of invasive treatment of acute coronary syndromes to the European recommended level. The Malopolska Registry of Acute Coronary Syndromes 2005-2006. Kardiol Pol 2008; 66: 489-97.

Il punto di vista di Federico Piscione*

Il paziente con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) rientra, senza dubbio alcuno,

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Fri, 19 Apr 2024, 09:29:29

nel sottogruppo a più alto rischio tra quelli che giungono all'osservazione del cardiologo interventista.

La teoria del "vaso aperto" ma soprattutto il concetto del "tempo è muscolo", oramai largamente radicati nella comunità medico-scientifica, rappresentano pietre miliari della strategia della rivascolarizzazione precoce dell'arteria responsabile dell'infarto.

Le terapie riperfusive, tanto farmacologica quanto meccanica, rappresentano le strategie attualmente disponibili e validate per la precoce ricanalizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto. Il marcato miglioramento dell'outcome dei pazienti con STEMI, associato all'utilizzo di tali strategie, ha generato in molti il sogno, ben presto rivelatosi illusione, che gli effetti di queste due terapie potessero sommarsi, dando vita di fatto a quella che sembrava configurarsi come "l'araba fenice" della terapia dell'infarto miocardico acuto.

L'angioplastica coronarica (PTCA) facilitata nasce dunque come tentativo di guadagnare un supplementare *plus* in termini di outcome al fine di migliorare i già brillanti risultati ottenuti con l'avvento della PTCA primaria.

Gli studi disegnati per valutare la sicurezza e l'efficacia della "facilitazione farmacologica" con trombolisi, con o senza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa[1,2], in associazione con una precoce riperfusione meccanica, hanno evidenziato come, di fatto, nonostante un'evidenza in alcuni casi di maggior percentuale di flusso TIMI 3 e di risoluzione del tratto ST pre-PTCA, non vi fossero sostanziali differenze per ciò che riguardava gli "hard" endpoint quali morte cardiaca e reinfarto. Tali studi evidenziavano inoltre come tale strategia combinata pagasse dazio ad un aumento di sanguinamenti minori e maggiori che di fatto ne sconsigliavano l'uso routinario. Ciononostante la PTCA facilitata ha continuato a rappresentare, per il cardiologo interventista, un mondo solo parzialmente esplorato, del quale più spesso i lati negativi sono stati capaci di celarne aspetti indubbiamente positivi.

Negli ultimi tempi in sede congressuale o in editoriali di numerose riviste cardiologiche era presente l'invito ad attendere i risultati di studi randomizzati disegnati per valutare l'effettivo valore di tale strategia, rimandando quindi ogni giudizio, più o meno definitivo, nell'attesa dei risultati degli studi FINESSE e CARESS-in-AMI. L'attesa è stata quanto mai lunga per via del lento arruolamento di pazienti in tali studi, interrotto, in entrambi i casi, prima del raggiungimento del "target" di popolazione stabilito nei rispettivi disegni[3,4]. In particolare, nel trial FINESSE, è stata arruolata una media di 10 pazienti per centro l'anno.

Volendo valutare effettivamente il ruolo di una facilitazione farmacologica prima di una PTCA non possiamo non commentare i risultati dello studio FINESSE.

Tale studio ha arruolato 2452 pazienti con STEMI randomizzandoli in tre diversi bracci: 1) combinazione abciximab + mezza dose di reteplase somministrati prima della PTCA, 2) abciximab somministrato prima della PTCA e 3) PTCA primaria + abciximab somministrato al momento della procedura. Lo studio ha mostrato come, nel gruppo trattato con terapia combinata reteplase + abciximab vi fosse un risultato superiore in termini di flusso TIMI 3 pre-PTCA e di risoluzione del tratto ST senza però che questo abbia determinato un reale impatto positivo sul principale endpoint clinico combinato di morte, fibrillazione ventricolare tardiva, shock cardiogeno o scompenso cardiaco a 90 giorni.

Se in termini di efficacia tale studio non ha fornito risultati entusiasmanti a favore della PTCA facilitata, quando si affronta l'aspetto della sicurezza, tale strategia si è mostrata perdente rispetto al "gold standard" della PTCA primaria con o senza abciximab. L'eccesso di sanguinamenti maggiori e minori (14.5% nel braccio reteplase + abciximab vs 6.9% nel braccio PTCA primaria + abciximab, p <0.001) osservati in maggior misura nel braccio con facilitazione combinata, sembrava di fatto porre una pietra tombale sulla facilitazione alla PTCA primaria.

Da quanto si evince dai dati del FINESSE, appare illogico esporre un paziente ad una più elevata probabilità di sanguinamenti maggiori o minori senza che vi sia un effettivo vantaggio in termini clinici, da giustificare un tale rischio aggiuntivo. Ma esiste una plausibile spiegazione che ci possa essere di valido aiuto nell'interpretazione di tali risultati?

La mia opinione è che il FINESSE sia stato uno studio "pigro", sia per il lento tasso di arruolamento, sia per l'incredibile ritardo accumulato dall'iter diagnostico-terapeutico previsto, ben quantizzabile osservando i risultati finali. Quando, infatti, si valutano i tempi intercorsi tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi elettrocardiografica, ma soprattutto il tempo "door-to-balloon", non si può che restare stupiti dalla lentezza accumulata in tali passaggi. Il tempo medio effettivo trascorso dall'inizio dei sintomi ad un ECG diagnostico è stato di 126 min, ben oltre l'intervallo di tempo utile per l'esecuzione di una PTCA primaria.

Ciò che lascia maggiormente interdetti non sono tanto i 155 min del tempo "door-to-balloon" che sono stati necessari alla riperfusione meccanica dei pazienti arruolati nei centri *Spoke*, quanto piuttosto i 120 min di "door-to-balloon" dei centri *Hub* (60%).

Una semplice addizione fa stimare un tempo medio, dall'inizio dei sintomi ad una rivascolarizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto in un centro *Hub*, in circa 4h (226 min). Un tale lasso di tempo appare senza dubbio eccessivo considerando il fatto che tale dato viene ottenuto in uno studio internazionale, dove tutti gli ingranaggi dovrebbero essere "ben oliati" e le migliori energie impegnate nel tentativo di comparare una strategia alternativa ad un "gold standard" di provata efficacia quale la PTCA primaria.

Altro dato da non sottovalutare è l'intervallo di tempo intercorso tra la facilitazione con reteplase e la rivascolarizzazione meccanica.

Il GUSTO V Haematologic Substudy[5] ha analizzato gli effetti sull'attivazione protrombinica e trombinica del reteplase a dose piena e del reteplase in mezza dose + abciximab in pazienti con STEMI acuto. I risultati di tale analisi evidenziano come l'effetto procoagulante del reteplase sia maggiore a circa 90 min dall'infusione e più intenso nel gruppo con solo reteplase; quando si analizzano i tempi del FINESSE possiamo notare come la media del tempo intercorso tra l'effettuazione della facilitazione farmacologica e l'esecuzione della PTCA, in particolar modo nei pazienti dei centri *Hub*, cada proprio nell'intervallo di tempo dei 90 min, "timing" in cui più potente è il potere protrombogeno del reteplase, riducendone probabilmente gli effetti benefici anche in presenza del protettivo effetto dell'abciximab. De Luca et al.[6], in una interessante metanalisi, hanno infatti dimostrato che una precoce somministrazio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Fri, 19 Apr 2024, 09:29:29

ne di abciximab prima dell'angioplastica conferisce alla PTCA primaria un elevato valore in termini di riduzione degli "hard" endpoint rafforzando il concetto che una precoce facilitazione farmacologica (non oltre le 2 h dall'inizio dei sintomi) possa fare la differenza senza pagare un prezzo eccessivo in termini di sanguinamento.

Quasi contemporaneamente allo studio FINESSE sono stati pubblicati i dati del CARESS-in-AMI: tale studio ha avuto come obiettivo la valutazione della PTCA facilitata con mezza dose di reteplase + abciximab paragonata alla sola riperfusione farmacologica con mezza dose di reteplase + abciximab ed eventuale PTCA di salvataggio in caso di suo fallimento in pazienti ad alto rischio con STEMI arruolati in soli centri *Spoke*. Questo studio si rivolge quindi ad un "target" differente rispetto al FINESSE, evitando lo scontro con il "gigante" PTCA primaria e cercando invece un possibile ruolo della facilitazione farmacologica nei pazienti con STEMI ad alto rischio laddove non sia possibile realizzare una precoce riperfusione percutanea.

Ad un primo sguardo possiamo osservare come i due studi differiscano già in fase di arruolamento: nel CARESS-in-AMI, circa il 45% dei pazienti arruolati presentava al ricovero una classe Killip II-III, mentre nel FINESSE circa il 90% dei pazienti era in classe Killip I. Inoltre, nel FINESSE l'inclusione dei pazienti ≥75 anni, per i quali l'utilizzo del trombolitico appare quanto meno rischioso, potrebbe giustificare l'aumento di sanguinamenti maggiori (3.8% nel FINESSE vs 2.8% nel CARESS-in-AMI).

L'endpoint primario composito del CARESS-in-AMI (morte, reinfarto ed ischemia ricorrente) mostra una significativa riduzione nel braccio sottoposto a PTCA facilitata rispetto alla terapia conservativa o alla PTCA di salvataggio in caso di necessità. Tale studio ha evidenziato, seppur con limiti riconosciuti dallo stesso Steering Committee, come la strategia farmaco-invasiva appaia vincente anche in centri senza possibilità di riperfusione meccanica immediata, laddove si renda attiva un'efficace collaborazione tra centri *Spoke* e *Hub*, esaltando l'utilità e la fattibilità di una rete da poter estendere a pazienti con STEMI ad alto rischio anche quando non sia attuabile, per motivi di tempo, la PTCA primaria nei tempi canonici.

Se quindi il FINESSE sembra decretare definitivamente la fine della facilitazione alla PTCA dei pazienti con STEMI, il CARESS-in-AMI pone in risalto un nuovo possibile ruolo della facilitazione farmacologica in quei pazienti a più alto rischio nei quali sia impossibile organizzare la riperfusione meccanica nei ristretti tempi necessari alla PTCA primaria.

È forse giunto il momento di abbandonare il vecchio concetto di PTCA facilitata per lasciare il posto ad una nuova possibile strategia "farmaco-invasiva", attuabile nei centri *Spoke*, misurata sulle caratteristiche di rischio del paziente.

Ancora una volta, in assenza di dati certi ed univoci, occorre concludere rimarcando la necessità di attendere nuovi studi che meglio possano chiarire i possibili nuovi indirizzi della strategia "farmaco-invasiva" nei pazienti con STEMI ad alto rischio.

Bibliografia

1. 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.
2. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al, for the Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 947-54.
3. 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.
4. 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.
5. Merlini PA, Cugno M, Rossi ML, et al. Activation of the contact system and inflammation after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 93: 822-5.
6. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293: 1759-65.