

Lo studio EARLY ACS

Michele Galli¹, Marisa Carluccio¹, Gianluca Campo²

¹U.O. di Cardiologia, Spedali Riuniti ASL6, Livorno, ²U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2): 87-92)

Background. Gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa sono indicati nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a procedure invasive. Non è noto quale sia il timing ottimale per l'inizio di tale terapia.

Metodi. In 9492 pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST sottoposti a una strategia invasiva è stata comparata una strategia di somministrazione precoce e routinaria di eptifibatide con una strategia di somministrazione tardiva e *provisional*. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere eptifibatide precoce (2 boli, ciascuno di 180 µg/kg di peso corporeo, somministrati a distanza di 10 min, seguiti da infusione standard almeno 12h prima dell'angiografia) o placebo associato a eptifibatide *provisional* dopo angiografia (eptifibatide tardiva). L'endpoint primario di efficacia era un composito di morte, infarto miocardico, recidiva ischemica che richiedeva rivascolarizzazione urgente, o insorgenza di complicanze trombotiche durante procedura coronarica percutanea che richiedeva una terapia in bolo a 96h opposta a quella iniziale somministrata al gruppo di studio (*bail-out* trombotico). L'endpoint secondario di maggiore importanza era un composito di morte e infarto miocardico entro i primi 30 giorni. I maggiori endpoint di sicurezza erano costituiti da sanguinamento e necessità di trasfusione entro le prime 120h dalla randomizzazione.

Risultati. L'endpoint primario si è verificato nel 9.3% dei pazienti del gruppo eptifibatide precoce e nel 10.0% dei pazienti del gruppo eptifibatide tardiva [odds ratio 0.92, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.80-1.06; p = 0.23]. A 30 giorni, l'incidenza di morte e infarto miocardico era dell'11.2% nel gruppo eptifibatide precoce e del 12.3% nel gruppo eptifibatide tardiva (odds ratio 0.89, IC 95% 0.79-1.01; p = 0.08). Nei pazienti del gruppo eptifibatide precoce è stata riscontrata un'incidenza significativamente più elevata di sanguinamenti ed emotrasfusione. Non sono state rilevate differenze significative di incidenza di sanguinamento severo ed eventi avversi non emorragici severi.

Conclusioni. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST, l'uso di eptifibatide almeno 12h prima dell'angiografia non si è dimostrato superiore all'uso *provisional* di eptifibatide dopo angiografia. L'impiego precoce di eptifibatide è risultato associato a un aumentato rischio di sanguinamenti non fatali e a necessità di trasfusione. [N Engl J Med 2009; 360: 2176-90]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Galli

U.O. di Cardiologia
Spedali Riuniti ASL6
Viale Alfieri, 36
57100 Livorno
E-mail: m.galli@
nord.usl6.toscana.it

Dr. Gianluca Campo

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Universitaria S. Anna
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: cmpglc@unife.it

Il punto di vista di Michele Galli e Marisa Carluccio

Come ben noto ai lettori del *Giornale Italiano di Cardiologia*, nella rubrica "Processo ai grandi trial" l'Editor affida ai due "esperti" coinvolti nella discussione di un recente studio di particolare rilievo clinico i ruoli di "pro" e "contro-il-trial", cioè "pro" e "contro" il risultato principale, o anche ipotesi alla base e scopi dello studio. Nel caso di trial ad esito favorevole, la posizione "pro" è facile da sostenere: si ribadisce la rilevanza clinica dell'endpoint primario raggiunto e le implicazioni pratiche più cogenti. Nel caso di studi neutri o non positivi, invece, il sostenitore "pro" può barcamenarsi sottolineando l'importanza di eventuali endpoint secondari conseguiti nel trial, enfatizzando lo sfavorevole contesto clinico in cui il trial sarebbe stato condotto e/o rimarcando eventuali lacune nel disegno dello studio o nell'analisi dei dati responsabili

dell'"insuccesso" scientifico (per i ricercatori, ma vero "fallimento" per esborsi e ricadute economiche per lo sponsor).

Nel "processo" al trial EARLY ACS¹, ci è stato affidato il ruolo "pro", ma proprio non ci riesce la parte di ottusi e nostalgici sostenitori del trattamento *upstream* con inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) (non lo abbiamo mai sostenuto né praticato in passato!). Vogliamo invece sostenere la validità clinica del trial e verificare se, alla luce dei risultati degli ultimi studi, gli inibitori delle GP IIb/IIIa possano ancora avere un ruolo terapeutico nel paziente con SCA-NSTE.

Trattamento upstream: qual è il problema?

Riassumiamo brevemente la problematica in discussione al lettore meno esperto in strategie terapeutiche antitrombotiche. Il recettore piastrinico GP IIb/IIIa, legando il fibrinogeno,

costituisce la "via finale comune" dell'aggregazione piastrinica, essenziale alla formazione del trombo piastrinico, e gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa sono i più potenti farmaci antiplastrinici disponibili. A fronte di un'evidenza modesta della loro efficacia in pazienti con SCA-NSTE non avviati a procedura coronarica interventistica (PCI), è invece rilevante il beneficio di questi farmaci nei pazienti sottoposti a PCI nel prevenire il danno miocardico da microembolizzazione e l'occlusione vasale periprocedurali, e nel ridurre l'infarto non fatale e la necessità di rivascolarizzazione urgente ripetuta. Sebbene numerosi studi e meta-analisi in epoca pre-clopidogrel abbiano dimostrato una piccola ma significativa riduzione del rischio di morte ed infarto miocardico acuto a 30 giorni derivante dall'impiego routinario degli inibitori delle GP IIb/IIIa in unità coronarica o in reparto per 24-48h prima dell'esame coronarografico e durante la procedura interventistica (trattamento detto *upstream*)², negli ultimi anni è apparso sempre più controverso il reale beneficio aggiuntivo di questi farmaci in pazienti adeguatamente pretrattati con aspirina e clopidogrel, soprattutto per quanto riguarda momento di inizio e durata ottimali del trattamento. A differenza di quanto accade nella SCA con soprasslivellamento del tratto ST, non tutti i pazienti con SCA-NSTE avviati al laboratorio di emodinamica sono poi trattati anche con PCI, per l'assenza di stenosi angiograficamente significative o a causa di una malattia coronarica tecnicamente inaggregabile, o necessitante rivascolarizzazione chirurgica: non è ben chiaro allora quale debba essere la strategia migliore di trattamento con inibitori delle GP IIb/IIIa, e cioè se somministrarli *upstream* o utilizzarli di routine ma dopo aver eseguito la coronarografia (*downstream*) prima di iniziare la PCI, o addirittura in modo *provisional* (prima di iniziare la PCI, solo quando alla coronarografia la procedura si prospetta problematica per l'elevato carico trombotico). Le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano un trattamento precoce con eptifibatide o tirofiban in aggiunta ai farmaci antiplastrinici orali in pazienti a rischio medio-alto, in particolare quelli con elevazione delle troponine, sottoslivellamento del tratto ST e diabete (raccomandazione di classe IIa-A); la scelta dell'associazione di farmaci antiplastrinici e anticoagulanti deve comunque tenere conto del rischio di eventi ischemici ed emorragici (raccomandazione I-B)³. Le linee guida nord-americane dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association raccomandano che i pazienti con caratteristiche cliniche di alto rischio ricevano già prima dell'esame angiografico, oltre all'aspirina, anche clopidogrel o un inibitore delle GP IIb/IIIa (raccomandazione di classe I)⁴.

Nello studio EARLY ACS¹ la somministrazione precoce e di routine (*upstream*) di eptifibatide in pazienti con SCA-NSTE ad alto rischio per recidiva ischemica non ha comportato un significativo beneficio clinico rispetto all'eventuale utilizzo *provisional* del farmaco (endpoint primario dello studio: incidenza combinata di morte, infarto miocardico, recidiva ischemica che richiedeva la rivascolarizzazione urgente, o *bail-out* trombotico a 96h). La modesta e non significativa riduzione di eventi ischemici osservata a 96h dalla randomizzazione con il trattamento *upstream* è avvenuta al costo di un lieve (ma significativo) incremento di emorragie maggiori.

Lo studio EARLY ACS¹ (presentato senza clamori all'American College of Cardiology nel 2009 ad Orlando e apparso simultaneamente sull'autorevole *New England Journal of Medicine* senza abituale editoriale di accompagnamento: l'*upstream* oramai è decisamente *down*) è stato oltretutto disegnato e condotto da affermati clinici e ricercatori sia dell'area bostoniana TIMI che dell'Istituto Ricerche della Duke University, da anni impegnati nella definizione dei più congrui protocolli diagnostici e terapeutici anti-trombotici dei pazienti con SCA.

EARLY ACS: contesto rilevante, risultato pesante

Le conclusioni dell'esperienza EARLY ACS appaiono inequivocabili. Si è trattato infatti:

- a) di uno studio di strategia terapeutica (uso *upstream* vs *provisional* dell'eptifibatide), e non di valutazione dell'efficacia di un farmaco verso placebo, come nel caso degli storici studi degli anni '90 CAPTURE⁵, PRISM⁶, PRISM-PLUS⁷, PURSUIT⁸ che, in epoca pre-clopidogrel, avevano documentato una significativa riduzione di eventi ischemici con gli inibitori delle GP IIb/IIIa al di fuori del laboratorio di emodinamica;
- b) di uno studio condotto in epoca moderna (2004-2008) e in ambito clinico pertinente (pazienti con SCA-NSTE in attesa di eventuale procedura invasiva coronarica e ad alto rischio clinico, come consigliato dalle attuali linee guida: il 25% dei pazienti era di età >75 anni, il 30% diabetico, l'80% con TIMI *risk score* intermedio-alto); il 98% dei pazienti ha effettuato la coronarografia e il 72% è stato poi rivascolarizzato (con PCI nel 59% dei casi, bypass aortocoronarico nel restante 13%). La randomizzazione è stata condotta in blocchi in base all'intenzione dei clinici di somministrare clopidogrel precocemente, ed i dosaggi di eptifibatide utilizzati sono quelli comunemente impiegati in sala di emodinamica e dimostratisi efficaci nel trial ESPRIT⁹ (2064 pazienti trattati con aspirina e tienopiridina ed avviati a PCI) nel ridurre significativamente gli eventi ischemici a fronte di un minimo rischio emorragico;
- c) di uno studio con disegno statistico di superiorità, che per breve latenza pre-randomizzazione (mediana 5h) e congruo periodo di trattamento *upstream* (12-96h, mediana 21h) è assai vicino al mondo reale (la durata media del trattamento *upstream* negli ospedali nord-americani partecipanti al registro CRUSADE¹⁰ è proprio 21h!), al contrario invece di quanto era avvenuto in ACUITY Timing¹¹, altro trial che aveva saggiato (con disegno di non inferiorità) gli eventuali benefici della strategia *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa vs la loro somministrazione *downstream* al momento della PCI. Anche in ACUITY Timing il trattamento *upstream* non si era dimostrato vantaggioso sull'endpoint primario ischemico, a fronte di un piccolo significativo eccesso emorragico: a causa dell'esagerato ritardo pre-randomizzazione (mediana 19h) ed esigua durata del trattamento con inibitore delle GP IIb/IIIa prima della procedura interventistica (mediana 5h)⁵, lo studio ACUITY era apparso "irrealistico" e le sue conclusioni poco trasferibili nella pratica clinica;
- d) di uno studio condotto in un contesto terapeutico straordinario (il 97% dei pazienti assumeva aspirina, il 90% clopidogrel, l'88% betabloccanti, l'86% statine, il

78% inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II), ma di fatto proibitivo ai fini della dimostrazione di un significativo beneficio incrementale del trattamento *upstream*, stante anche l'esiguità del campione (lo studio è stato prematuramente interrotto dopo l'arruolamento di 9492 pazienti per esigenze di budget). Ad esempio, a 96h neppure la differenza di endpoint secondario prespecificato di morte o infarto non fatale tra *upstream* (7.5%) e *provisional* (8.3%) è risultata significativa (odds ratio 0.89, intervallo di confidenza 95% 0.77-1.04, $p = 0.1$). Nello studio TRITON-TIMI 38¹² (13 200 pazienti con SCA), la differenza di eventi ischemici maggiori (morte, infarto, ictus) osservata dopo 3 giorni di trattamento con prasugrel (4.7 vs 5.6% nel gruppo clopidogrel, hazard ratio 0.82, intervallo di confidenza 95% 0.71-0.96) ha ottenuto, oltre alla significatività statistica ($p = 0.01$), un notevole clamore mediatico, sebbene appaia quantitativamente e clinicamente simile a quella documentata nello studio EARLY ACS.

Il tramonto dell'*upstream* è il *De Profundis* degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa?

I risultati dello studio EARLY ACS sconfessano nell'arena clinica i numerosi dati sperimentali acquisiti negli ultimi anni a supporto del trattamento *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa (ad es. l'incompleta e comunque modesta inibizione piastrinica ottenibile *in vivo* con la sola associazione aspirina-clopidogrel, a fronte della totale inibizione ottenuta con l'ulteriore addizione dell'inibitore delle GP IIb/IIIa)¹³ o i risultati di studi clinici che avevano dimostrato un significativo beneficio dalla somministrazione *upstream* dell'inibitore delle GP IIb/IIIa in pazienti con SCA-NSTE in termini di endpoint surrogati: tra questi va sicuramente ricordato EVEREST¹⁴, piccolo ma elegante studio meccanicistico ideato dal nostro Editor, nel quale la somministrazione *upstream* di tirofiban in 93 pazienti con SCA-NSTE ad alto rischio ed in attesa di procedura interventistica aveva sensibilmente migliorato la perfusione tissutale pre- e postprocedurale, e contenuto il danno periprocedurale.

Con un risultato così inequivocabile per il trattamento *upstream*, l'eptifibatide, e più in generale gli inibitori delle GP IIb/IIIa, possono ancora avere un ruolo terapeutico nel paziente con SCA-NSTE? Nello studio EARLY ACS, l'unico sottogruppo che ha beneficiato significativamente del trattamento *upstream* è costituito dai pazienti poi trattati con PCI, sia per riduzione di endpoint primario a 96h (8.0 vs 10.5% nel gruppo *provisional*) che per endpoint secondari a 30 giorni. È tuttavia difficile predire, al momento del ricovero, quale paziente con SCA-NSTE e ad alto rischio sicuramente sarà trattato con PCI. Dalla figura della distribuzione degli odds ratio per endpoint primario nei vari sottogruppi prespecificati, sembra evincersi un beneficio dal trattamento *upstream* anche nei pazienti trattati con eparina non frazionata (9.1 vs 11.0% nel gruppo *provisional*), a differenza di quanto invece occorso nei pazienti trattati con eparina a basso peso molecolare (9.9% sia nel braccio *upstream* che *provisional*). Secondo i ricercatori EARLY ACS, il trattamento *upstream* andrebbe limitato a pochi pazienti ad alto rischio per recidiva ischemica a breve, troponina-positivo e a minimo rischio emorragico, e invece da

evitare nel paziente troponina-negativo, nei soggetti non diabetici, negli anziani >75 anni. Queste indicazioni "di nicchia" sottendono in realtà l'eterno "comma 22" terapeutico delle SCA-NSTE: il paziente che più beneficia di un aggressivo trattamento antitrombotico è anche quello a maggior rischio emorragico, e viceversa.

Di grande rilievo clinico nello studio EARLY ACS è stata l'incidenza di endpoint di sicurezza, ed in particolare di emorragie maggiori, osservata a 120h dalla randomizzazione nei pazienti assegnati alla strategia *upstream* (emorragie severe secondo la scala TIMI 2.6 vs 1.8% nel gruppo *provisional*, $p = 0.01$) nonostante la popolazione anziana arruolata (mediana 67 anni): valori analoghi a quanto documentato nel TRITON-TIMI 38¹² (2.4 vs 1.8% placebo, età mediana 61 anni), e lontanissimi da quelli dei trial clinici condotti in epoca pre-clopidogrel (ad es. nel PURSUIT⁸ l'incidenza di emorragie severe TIMI era stata del 10.5% nel gruppo trattato con eptifibatide, e del 9.1% nel gruppo placebo), a testimonianza dei notevoli continui progressi conseguiti nella complessa gestione dei pazienti con SCA-NSTE.

Il ruolo dei farmaci inibitori delle GP IIb/IIIa sembra ormai destinato ad esaurirsi, stante la crescente disaffezione da parte sia della comunità clinica, in particolare quella europea, che dell'industria per questa categoria di farmaci, la cui somministrazione parenterale è comunque costosa e complessa. L'imminente introduzione dei nuovi farmaci antiplastrinici orali prasugrel e ticagrelor, dimostratisi lievemente ma significativamente superiori a clopidogrel nel ridurre gli eventi ischemici maggiori in pazienti con SCA^{12,15}, la loro attraente farmacocinetica e minor "susceptibilità genetica" alle interferenze metaboliche a livello del citocromo P450 e relativo enzima CYP2C19¹⁶ segneranno la fine dell'era terapeutica degli inibitori delle GP IIb/IIIa.

Bibliografia

1. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al, for the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176-90.
2. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.

5. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
6. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
7. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS Study Investigators). *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
8. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
9. ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
10. Alexander D, Mann N, Ou FS, et al. Patterns of upstream antiplatelet therapy use before primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction (from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1335-40.
11. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al, for the ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007; 297: 591-602.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
13. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005; 111: 1153-9.
14. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 522-8.
15. AstraZeneca announces top line results from pivotal phase III study for BRILINTA. <http://www.astrazeneca.com/media/latest-press-releases/brilinta-plato?itemId=5837126> [accessed May 26, 2009].
16. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al, for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360: 363-75.

Il punto di vista di Gianluca Campo

Pochi anni fa, prima del diffondersi della somministrazione precoce della dose di carico di clopidogrel¹ e prima della pubblicazione dello studio ACUITY², diversi studi randomizzati e le linee guida internazionali supportavano la necessità di somministrare precocemente e prima della coronarografia gli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa (in particolare tirofiban o eptifibatid) nei pazienti con sin-

drome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) a rischio medio-alto.

La somministrazione precoce degli inibitori delle GP IIb/IIIa ha l'obiettivo principale di ridurre le complicanze ischemiche precoci e il danno miocardico in corso di procedura di rivascularizzazione percutanea (PCI). Il limite principale connesso alla loro somministrazione è l'incremento del rischio di complicanze emorragiche, rischio che assume ancora maggiore rilievo nel caso che il paziente non sia sottoposto a PCI, ma venga inviato a rivascularizzazione chirurgica o gestito esclusivamente con la terapia medica. Rispetto ai primi studi, il ricorso sempre più frequente alla somministrazione di clopidogrel e statine ad alte dosi (farmaci che hanno dimostrato entrambi di essere in grado di ridurre il danno necrotico peri-PCI)^{3,4} ha progressivamente ridotto il potenziale vantaggio della somministrazione precoce di un inibitore delle GP IIb/IIIa, aumentando invece il rischio di emorragie. I risultati a 1 anno di follow-up dello studio ACUITY⁵ hanno ulteriormente rimarcato questo aspetto portando anche a una conseguente modifica di indicazione nelle linee guida internazionali⁶. Lo studio ACUITY^{2,5} prevedeva l'arruolamento di pazienti con SCA-NSTE a moderato rischio che venivano poi randomizzati a tre bracci: eparina + inibitore delle GP IIb/IIIa, bivalirudina + inibitore delle GP IIb/IIIa, bivalirudina da sola. La somministrazione dell'inibitore delle GP IIb/IIIa era ulteriormente randomizzata tra precoce vs tardiva al momento dell'eventuale PCI. I dati dello studio non hanno mostrato nessun vantaggio in termini di riduzione di mortalità o eventi ischemici a 1 anno associabili alla somministrazione precoce di routine di inibitore delle GP IIb/IIIa⁵. Al contrario più eventi emorragici erano osservati a 30 giorni nel braccio con somministrazione precoce^{2,5}. Nello stesso tempo lo studio ACUITY presentava due importanti limiti: per prima cosa la popolazione era principalmente a rischio moderato-basso e secondariamente il tempo di pretrattamento era veramente breve (solo 5h tra inizio *upstream* del farmaco e procedura). Proprio alla luce di queste considerazioni un trial che arruolasse pazienti a rischio moderato-alto, in cui il farmaco fosse somministrato precocemente dalla diagnosi e in cui il tempo di pretrattamento fosse sufficiente da permettere al farmaco di dimostrare la sua efficacia era assolutamente necessario.

Lo studio EARLY ACS⁷ in buona parte soddisfa questi requisiti. L'età media della popolazione è 68 anni (vs i 63 anni dello studio ACUITY), l'80% ha gli enzimi cardiaci positivi (vs il 60% dello studio ACUITY), il 35% presenta un TIMI *risk score* ≥ 5 (vs il 29% dello studio ACUITY), include pazienti che si sono precocemente recati in ospedale (tempo sintomi-ospedale ≈ 3 h) e in cui la diagnosi è stata relativamente celere come anche la randomizzazione (≈ 5 h dall'ospedalizzazione vs le oltre 6h dello studio ACUITY). Ma soprattutto il tempo di pretrattamento era adeguato, infatti si parla di ≈ 22 h, tempo che coincide perfettamente con la routine ospedaliera dove il paziente viene tipicamente sottoposto a coronarografia e/o PCI la mattina successiva al giorno di ospedalizzazione (vs le 5h dello studio ACUITY). Inoltre la terapia medica somministrata risulta molto aderente alle attuali linee guida: il 97% dei pazienti era in terapia con aspirina, l'85% con clopidogrel già prima della procedura di rivascularizzazione, l'88% con betabloccanti e addirittura l'87% con statine.

Lo studio prevedeva un endpoint primario composito a 96h che includeva morte per ogni causa, infarto, ischemia ricorrente con rivascolarizzazione urgente, uso *bail-out* dell'inibitore delle GP IIb/IIIa. È importante notare che l'endpoint era stato selezionato a 96h per amplificare il più possibile l'ipotetica protezione da complicanze ischemiche precoci e dal danno peri-PCI da parte della somministrazione *upstream*. Invece lo studio non ha raggiunto l'obiettivo prefissato. Tra somministrazione *upstream* di eptifibatide e somministrazione selettiva basata sul quadro angiografico da parte dell'operatore emodinamista non esiste alcuna differenza. Come mostra la Tabella 1 si può osservare un piccolo *trend* alla riduzione del numero di infarti pre- e postprocedurali e del numero di episodi ischemici che richiedono una procedura urgente, ma siamo ben lontani dalla significatività statistica. Questo *trend* paradossalmente si accentua guardando gli eventi a 30 giorni. È molto probabile che su questo aspetto abbia significativamente inciso la componente delle complicanze emorragiche. Infatti la somministrazione *upstream* di eptifibatide aumenta significativamente il numero di eventi emorragici, anche gravi e potenzialmente letali. Questo incremento di sanguinamenti si osserva in accordo sia alla classificazione TIMI sia a quella GUSTO, considerando o meno quelle potenzialmente legate all'intervento di rivascolarizzazione chirurgica. Quindi la somministrazione *upstream* di eptifibatide non riesce a ridurre significativamente gli eventi avversi ischemici anche perché il potenziale beneficio viene annullato dall'incremento delle complicanze emorragiche. Questo aspetto è assolutamente in linea con i dati dello studio ACUITY, in cui la somministrazione di bivalirudina risultava superiore come strategia rispetto all'infusione dell'inibitore delle GP IIb/IIIa proprio grazie alla marcata riduzione degli eventi emorragici.

Negli ultimi anni si è osservato un incremento dell'interesse verso le complicanze emorragiche. Molti studi hanno chiaramente evidenziato il loro impatto prognostico negativo, soprattutto quando richiedono come trattamento il ricorso alla trasfusione di emazie concentrate⁸. Nello studio ACUITY fino al 2.5% dei pazienti randomizzati a inibitore delle GP IIb/IIIa (più eparina o più bivalirudina) mostrava complicanze emorragiche maggiori legate al sito di accesso procedurale. Questa informazione non è disponibile attualmente per lo studio EARLY ACS, ma stupisce che anche alla luce di questi dati l'intera comunità scientifica non spinga per implementare nella pratica clinica l'unica vera strategia in grado di ridurre significativamente le complicanze emorragiche collegate alla procedura di rivascolarizzazione, ovvero il ricorso sistematico come prima scelta all'accesso radiale.

Un altro aspetto cruciale dello studio è analizzare la ricorrenza degli eventi suddividendo la popolazione dello studio in base al trattamento di rivascolarizzazione ricevuto. Nello studio EARLY ACS il 58% dei pazienti riceve PCI, ma addirittura il 29% dei pazienti non riceve nessuna rivascolarizzazione, né percutanea né chirurgica. Sicuramente questa alta percentuale di pazienti trattati solo farmacologicamente potrebbe aver sminuito il beneficio della somministrazione precoce di eptifibatide. Infatti se andiamo a osservare l'incidenza di morte e infarto a 30 giorni della popolazione sottoposta a PCI possiamo osservare che l'uso *upstream* di eptifibatide tende a ridurre non tanto gli eventi avversi prima della procedura (51 vs 54, $p = 0.8$), ma soprattutto quelli dopo (214 vs 282, $p < 0.01$). Purtroppo questa osservazione dal punto di vista clinico non fa altro che rafforzare l'uso "selettivo-posticipato" dell'inibitore delle GP IIb/IIIa, infatti nessun clinico può certamente sapere prima dell'angiografia quale sarà l'anatomia coronarica del paziente e quale sarà la sua strategia di rivascolarizzazione.

Infine va notato che la somministrazione precoce di eptifibatide non assicura nemmeno una riduzione degli eventi prima della coronarografia (96 vs 88 eventi considerando i pazienti che poi riceveranno PCI o bypass aortocoronarico; 194 vs 184 includendo anche i pazienti trattati solo con terapia medica). Questo dato contrasta con alcuni studi precedenti, ma è verosimile conseguenza della celebrità con cui i pazienti venivano portati in sala di emodinamica e alla protezione assicurata dal clopidogrel.

Concludendo possiamo riassumere che tre sono i principali punti deboli dello studio EARLY ACS: l'endpoint primario a 96h e la presenza attualmente solo del follow-up a 30 giorni, l'elevata percentuale di pazienti trattati solo con terapia medica, il ricorso frequente alle eparine a basso peso molecolare (LMWH) che potrebbe aver contribuito a incrementare le complicanze emorragiche. Infatti non dobbiamo dimenticare che i diversi trial di confronto tra eparina non frazionata (UFH) e LMWH e le successive metanalisi hanno chiaramente dimostrato che la somministrazione di LMWH, sebbene possa assicurare una maggiore protezione ischemica, comporta un significativo incremento del rischio di complicanze emorragiche⁹. Questo assume particolare rilievo nei pazienti con SCA-NSTE dove, come chiaramente illustrato da una metanalisi recentemente pubblicata⁹, trattare 1000 pazienti con LMWH vs UFH assicura una riduzione di 9 episodi di morte e infarto a scapito però di 8 eventi emorragici non fatali, con un beneficio clinico netto prossimo allo zero. Nello studio EARLY ACS il 53% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con LMWH e fino al 7% addirittura una terapia mista UFH +

Tabella 1. Ricorrenza dei principali eventi avversi ischemici nei due gruppi di studio.

Eventi	Uso upstream di eptifibatide		Uso selettivo peri-PCI di eptifibatide		p	
	A 96h	A 30 giorni	A 96h	A 30 giorni	A 96h	A 30 giorni
Morte	39 (0.8%)	134 (2.8%)	40 (0.9%)	121 (2.6%)	0.87	0.46
Reinfarto	332 (7%)	447 (9.5%)	358 (7.6%)	495 (10.6%)	0.25	0.073
Morte, reinfarto	354 (7.5%)	570 (11.2%)	390 (8.3%)	610 (12.3%)	0.13	0.08
Rivascolarizzazione urgente	69 (1.5%)	112 (2.4%)	79 (1.7%)	138 (2.9%)	0.38	0.083

PCI = procedura di rivascolarizzazione percutanea.

LMWH, altro fattore noto di incremento del rischio emorragico. Pertanto, in attesa di un follow-up più lungo e delle analisi dei sottogruppi che ci aiutino a capire quali siano le popolazioni che potrebbero trarre maggiore giovamento dal pretrattamento, la strategia migliore sembra quella di gestire i pazienti con SCA-NSTE con aspirina, clopidogrel, statine, betabloccanti ed eparine (o meglio fondaparinux per ridurre il rischio di complicanze emorragiche) inviandoli il prima possibile a coronarografia. Sarà l'operatore in sala di emodinamica a selezionare sulla base dell'angiografia i pazienti che meritano un trattamento con inibitore delle GP IIb/IIIa.

Bibliografia

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
2. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al, for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
3. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
4. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G, for the ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-8.
5. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al, for the ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007; 298: 2497-506.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
7. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al, for the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2176-90.
8. Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, et al. Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 102: 115-9.
9. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 2077-86.