- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:38:17

Non buttiamo il bambino con l'acqua sporca

Cesare Greco, Maria Bianchi, Cristina Rasile

U.O.C. di Cardiologia III, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2): 93-95)

© 2010 AIM Publishing Srl

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

Per la corrispondenza:

Dr. Cesare Greco

U.O.C. di Cardiologia III
A.O. San Giovanni-Addolorata
Via dell'Amba Aradam, 9
00184 Roma
E-mail: cgreco@hsangiovanni.roma.it

Dovendo intervenire in appello in un "processo" in cui i ruoli di difesa ed accusa (pro e contro) sono stati esplicitamente interpretati con la massima libertà (tanto da risultare invertiti), da una parte corre l'obbligo di cercare di stabilire la verità dei fatti, dall'altra sembra utile trovare con equilibrio una sintesi delle tesi già esposte ma infine, soprattutto, ci si sente anche noi liberi di interpretare con creatività il nostro ruolo preferito: quello di grigi e noiosi legulei della cardiologia.

Nel loro intervento "pro" (che poi in realtà è risultato "contro") Michele Galli ed i suoi colleghi esprimono seri dubbi sull'uso degli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) e sostengono che "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" e si domandano se con un risultato così inequivocabile per il trattamento *upstream* (quello dello studio EARLY ACS, ndr), l'eptifibatide, e più in generale gli inibitori delle GP IIb/IIIa, possano avere ancora un ruolo terapeutico nel paziente con SCA-NSTE.

Per quanto paradossalmente più benevolo, anche l'intervento "contro" di Gianluca Campo conclude: "In attesa di un follow-up più lungo e delle analisi dei sottogruppi [...], la strategia migliore sembra quella di gestire i pazienti con SCA-NSTE con aspirina, clopidogrel, statine, betabloccanti ed eparine 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 un inibitore delle GP IIb/IIIa".

Insomma un mezzo *De Profundis* per una categoria di farmaci davvero importante per aver, come vedremo, finalmente determinato la superiorità alla strategia invasiva precoce su quella conservativa negli studi storici di alcuni anni or sono. Crediamo quindi che per cercare di fare chiarezza sia opportuno ripartire dalla storia delle evidenze e da come queste siano state recepite dalle linee guida, ed in particolare da quelle, che per noi costituiscono il riferimento, della Società Europea di Cardiologia (ESC).

Gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa e le linee guida europee

"IIb or not IIb?"

Dopo una serie di studi dai risultati contraddittori, la controversia sulla superiorità tra strategia invasiva precoce e strategia conservativa fu risolta tra il 2001 ed il 2002 con la pubblicazione dei risultati del TACTICS-TIMI 18[1] e della metanalisi di Boersma et al.[2] sull'uso degli inibitori delle GP IIb/IIIa nelle SCA-NSTE.

Nel TACTICS-TIMI 18[1] una popolazione di pazienti con sottoslivellamento del tratto ST e/o incremento della troponina e/o precedente documentazione di coronaropatia veniva avviata ad una strategia invasiva precoce che prevedeva l'uso *upstream* di tirofiban con esecuzione di coronarografia in media a 22h ed una strategia inizialmente conservativa. In questo studio solo il 60% dei pazienti indirizzati a strategia invasiva precoce veniva sottoposto a rivascolarizzazione coronarica mentre il 36% dei pazienti inizialmente indirizzati al trattamento conservativo veniva successivamente sottoposto ad angioplastica. Nonostante ciò, l'endpoint primario composito di morte, infarto non fatale e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta risultava, a 6 mesi di follow-up, significativamente inferiore nel braccio invasivo rispetto al braccio conservativo [19.4 vs 5.4%, riduzione del rischio assoluto (ARR) 4%; riduzione del rischio relativo (RRR) 0.78; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.62-0.97; p = 0.025]. Allo stesso modo l'endpoint secondario di morte ed infarto non fatale risultava significativamente ridotto nei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:38:17

pazienti avviati a strategia invasiva precoce rispetto al gruppo trattato conservativamente (7.3 vs 9.5%; ARR 2.2%; RRR 0.74; IC 95% 0.54-1.00; p <0.05). In particolare si osservava come i maggiori benefici della strategia invasiva precoce fossero più evidenti nei pazienti con positività della troponina.

È utile, ai fini della nostra disamina, ricordare che nello studio si otteneva a 30 giorni una riduzione di morte ed infarto del 2.3% (4.7 vs 7.0%) a favore della strategia invasiva con inibitore delle GP IIb/IIIa nei confronti della strategia conservativa; il dato riguarda un endpoint secondario dello studio ma ci sarà utile per fare un confronto con gli altri lavori che citeremo in seguito.

Nella metanalisi di Boersma et al.[2], infatti, la rivascolarizzazione coronarica, tramite angioplastica coronarica o bypass, effettuata entro 5 giorni e facilitata dall'uso di inibitori delle GP IIb/IIIa, determinava una riduzione assoluta del 3% di morte ed infarto (RRR 0.79; IC 95% 0.68-0.91).

Nelle linee guida dell'ESC del 2002[3] venivano raccolte le indicazioni del TACTICS-TIMI 18 e veniva fatta la raccomandazione con livello di evidenza A di utilizzare nei pazienti con SCA-NSTE ad alto rischio un approccio invasivo precoce con l'uso degli inibitori delle GP IIb/IIIa; questa doveva divenire poi la pratica clinica negli anni successivi.

Con le prove dell'efficacia del clopidogrel nei pazienti sottoposti ad angioplastica[4] e con la consapevolezza di poter usare il farmaco ad alte dosi con sicurezza[5], l'impiego del clopidogrel nelle SCA-NSTE diveniva crescente: si generava quindi la questione dell'efficacia reale degli inibitori delle GP IIb/IIIa in soggetti con SCA-NSTE già pretrattati con clopidogrel ed avviati a trattamento invasivo precoce; negli studi precedenti, come il TACTICS-TIMI 18, l'impiego del clopidogrel era stato infatti scarso.

Lo studio randomizzato disegnato per rispondere a questo quesito era l'ISAR-REACT 2[6]: qui 2022 pazienti con SCA-NSTE, incremento della troponina e/o alterazioni dell'ECG trattati con 600 mg di clopidogrel e 500 mg di aspirina erano sottoposti a coronarografia entro 6h e randomizzati ad abciximab o placebo prima dell'esecuzione dell'eventuale angioplastica.

L'endpoint primario dello studio era costituito da morte, infarto o rivascolarizzazione urgente a 30 giorni e veniva raggiunto dall'11.9% dei pazienti nel braccio placebo e dall'8.9% nel braccio abciximab (rischio relativo 0.75; IC 95% 0.58-0.97; p = 0.003). Va notato comunque che l'efficacia dell'abciximab era concentrata nei pazienti con positività della troponina, infatti nei pazienti senza incremento della troponina non vi era vantaggio dall'uso del farmaco ai fini dell'endpoint primario (4.6 vs 4.6%). La riduzione di morte ed infarto a 30 giorni era del 2.9% (8.6 vs 11.5%; rischio relativo 0.75; IC 95% 0.57-0.97) a favore dell'uso dell'inibitore delle GP IIb/IIIa verso il placebo.

Per ammissione degli stessi estensori, l'impianto razionale delle linee guida ESC del 2007[7] era basato sui risultati dell'ISAR-REACT 2, che rappresentava all'epoca lo stato dell'arte della terapia farmacologica nelle SCA-NSTE. Per questo motivo quelle linee guida, tuttora in corso di validità, stabiliscono che il trattamento con abciximab è indicato nella strategia invasiva precoce delle SCA-NSTE ad alto rischio con raccomandazione di classe I e livello di evidenza A. Nella stessa edizione delle linee guida il trattamento *upstream* con tirofiban ed eptifibatide viene ritenuto indicato con raccomandazione di classe II e livello di evidenza A: ciò di fatto apriva la questione del momento e del modo in cui usare gli inibitori delle GP IIb/IIIa nelle SCA-NSTE ad alto rischio. Assodato quindi che in questa condizione clinica il loro uso è imprescindibile, esaminiamo la questione del *timing* del loro utilizzo.

Il timing dell'utilizzo degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Premesso che questo problema non riguarda l'uso dell'abciximab, ma solo quello delle piccole molecole, ricordiamo che le linee guida ESC del 2007 affrontano la questione del *timing* citando i risultati dell'ACUITY Timing[8]: qui il trattamento selettivo ritardato in sala di emodinamica con inibitore delle GP IIb/IIIa non era risultato non inferiore (cioè era risultato inferiore) a quello *upstream* in termini di prevenzione degli eventi ischemici ma aveva causato meno sanguinamenti. Va segnalato che in questo studio il 98% dei pazienti nel braccio *upstream* ed il 55% nel braccio selettivo ritardato ricevevano comunque terapia con inibitori delle GP IIb/IIIa. Per quanto quindi lo studio avesse confermato la validità della strategia *upstream*, considerati i noti limiti metodologici dello studio ACUITY, la risposta definitiva al quesito sul *timing* esplicitamente veniva lasciata nel testo delle linee guida ESC ai risultati dell'EARLY ACS.

Lo studio EARLY ACS[9], disegnato per un campione di 10 500 pazienti poi ridotto a 9500, ha arruolato 9492 pazienti con sindrome coronarica acuta e due su tre tra alterazioni del tratto ST, positività della troponina, età >60 anni; i pazienti, trattati con aspirina e clopidogrel (75% precocemente e 25% dopo coronarografia) venivano randomizzati a trattamento *upstream* con eptifibatide o ad uso selettivo del farmaco in sala di emodinamica. La coronarografia veniva effettuata ad una mediana di 21h ed il 59% dei pazienti veniva sottoposto ad angioplastica (58.5% braccio *upstream* e 59.7% braccio selettivo); fra i pazienti sottoposti ad angioplastica nel braccio selettivo, nel 38% veniva usato l'eptifibatide prima o dopo la procedura. Nello studio non si rilevava una differenza significativa per l'endpoint primario di morte, infarto, ischemia miocardica con rivascolarizzazione urgente o trombosi coronarica intraprocedurale a 96h (9.3% nel braccio *upstream* e 10% nel braccio selettivo). Nel braccio *upstream* si verificavano significativamente più sanguinamenti maggiori e minori.

L'endpoint secondario di morte ed infarto a 30 giorni si verificava nell'11.2% nel braccio *upstream* e nel 12.3% nel braccio selettivo con una riduzione dell'1.1% a favore del trattamento *upstream* (odds ratio 0.89; IC 95% 0.79-1.01; p = 0.08). Nel gruppo dei 7650 pazienti con positività della troponina l'endpoint secondario di morte ed infarto a 30 giorni veniva ridotto dal trattamento *upstream* dell'1.4%, con una tendenza che sfiorava la significatività statistica. Infine un'analisi non pubblicata, ma diffusa dagli stessi investigatori dell'EARLY ACS e facilmente verificabile, dei dati raggruppati dell'EARLY ACS e dell'ACUITY Timing vede a favore del trattamento *upstream* rispetto a quello selettivo un odds ratio di 0.92 (IC 95% 0.82-1.01) che anche in questo caso sfiora la significatività statistica.

In sostanza si fa fatica a dimostrare un vantaggio certo della strategia di trattamento *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa su quella di trattamento selettivo perché quest'ultima è già una buona strategia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:38:17

I commenti prevalenti all'EARLY ACS da parte degli esperti sono stati due:

1. non si può consigliare a tutti i pazienti con SCA-NSTE ad alto rischio la strategia *upstream*;
2. bisogna attendere l'analisi dei sottogruppi ed i risultati a distanza per chiarire per chi è indicato il trattamento *upstream*.

Riteniamo che ambedue i commenti siano sostanzialmente condivisibili ma che, dovendo fin d'ora scegliere una strategia farmacologica, un atteggiamento ragionevole sia quello di riservare la terapia *upstream* ai pazienti con positività della troponina, in cui molto verosimilmente questa terapia conferisce un vantaggio rispetto all'uso degli inibitori delle GP IIb/IIIa in sala di emodinamica; gli altri pazienti potranno ricevere eventualmente il trattamento con inibitori delle GP IIb/IIIa in sala di emodinamica. Ovviamente queste indicazioni andranno verificate in base ad ulteriori dati sui sottogruppi e sul follow-up a distanza dell'EARLY ACS. È però probabile che se l'EARLY ACS avesse arruolato i 10 500 pazienti preventivati o avesse arruolato solo pazienti con positività della troponina non saremmo qui a discutere (quanti di noi sono soliti applicare nella pratica clinica quotidiana un trattamento *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa ai pazienti con troponina negativa?).

Ci sono comunque, a nostro parere, alcune importanti considerazioni da fare per trasferire le indicazioni di questo studio alla realtà italiana. Da noi l'attesa per la coronarografia è di solito ben maggiore delle 21h dell'EARLY ACS: nel BLITZ-2[10] infatti si è rilevato che la coronarografia veniva effettuata in media a 58h dall'ingresso negli ospedali con emodinamica ed a 96h in quelli senza emodinamica, tempi in cui spesso gli eventi ischemici si erano già verificati.

Ai fini della definizione del *timing* per gli inibitori delle GP IIb/IIIa è utile stabilire con più chiarezza anche il tempo ottimale alla coronarografia: il recente Documento di Consenso sulle SCA-NSTE della Federazione Italiana di Cardiologia[11], sulla base dei risultati dello studio TIMACS[12], distingue all'interno della grande categoria di pazienti "ad alto rischio" tra chi ha necessità di effettuare una coronarografia entro 24h, anche utilizzando la rete interospedaliera, e chi può attendere fino alle 72h. È logico ritenere che i primi pazienti, quelli a più alto rischio di morte e infarto (perché con GRACE *score* >140 o coesistenza di tre o più variabili di alto rischio dal BLITZ-2 tra cui l'incremento della troponina) possano avere beneficio da un trattamento *upstream*. È altrettanto ragionevole pensare che i pazienti che saranno sottoposti alla coronarografia dopo un periodo di tempo di 2 o 3 giorni possano avere un rischio di eventi ischemici superiore a quelli che invece vengono trattati entro 24h; in altri termini per questi pazienti potrebbero non valere le conclusioni dell'EARLY ACS e potrebbe essere comunque necessaria la protezione con un trattamento *upstream* con inibitori delle GP IIb/IIIa. È noto d'altra parte che protrarre un trattamento *upstream* a lungo comporta un rischio emorragico più elevato, soprattutto in alcune categorie di pazienti come gli anziani, in cui la coronarografia dovrebbe essere anticipata quanto possibile, iniziando la terapia con inibitori delle GP IIb/IIIa ragionevolmente in sala di emodinamica.

In definitiva sembra che dobbiamo, ancora una volta, imparare a personalizzare le terapie soppesando rischio ischemico e rischio emorragico piuttosto che affidarci a schemi terapeutici validi per tutti, quello che è certo è che gli inibitori delle GP IIb/IIIa in questi schemi terapeutici ci sono e ci rimangono a pieno titolo.

Bibliografia

1. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
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. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.
5. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. N Engl J Med 2004; 350: 232-8.
6. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al, for the ISAR-REACT 2 Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 2006; 295: 1531-8.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology on non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. Eur Heart J 2006; 27: 393-405.
11. Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso: Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 1-6): 3S-43S.
12. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al, for the TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 360: 2165-75.