- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.138.223 Mon, 29 Apr 2024, 04:32:11

Lo studio HORIZONS-AMI

(G Ital Cardiol 2008; 9 (10): 653-658)

Background. Il trattamento con bivalirudina, un inibitore diretto della trombina, determina un effetto protettivo nei confronti dell'ischemia simile a quello ottenibile con la combinazione di eparina più inibitore della glicoproteina IIb/IIIa e comporta al contempo una riduzione delle complicanze emorragiche nei pazienti con angina stabile e sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST che devono essere sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI). La sicurezza e l'efficacia della bivalirudina nei pazienti ad alto rischio restano da definire.

Metodi. 3602 pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST ricoverati entro 12 h dall'insorgenza dei sintomi e sottoposti a PCI primaria sono stati randomizzati a trattamento con eparina più inibitore della glicoproteina IIb/IIIa o a trattamento con la sola bivalirudina. I due endpoint primari dello studio erano costituiti da sanguinamento maggiore ed eventi clinici avversi combinati, definiti come la combinazione di emorragie maggiori ed eventi cardiovascolari avversi, rappresentati da morte, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso "target" per ischemia e ictus a 30 giorni (da qui in poi definiti come eventi clinici avversi netti).

Risultati. Rispetto alla terapia con eparina più inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, il trattamento anticoagulante con la sola bivalirudina ha comportato una riduzione a 30 giorni dell'incidenza degli eventi clinici avversi netti (9.2 vs 12.1%; rischio relativo 0.76; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.63-0.92; p = 0.005) in virtù di una minore incidenza di sanguinamenti maggiori (4.9 vs 8.3%; rischio relativo 0.60; IC 95% 0.46-0.77; p <0.001). Nel gruppo bivalirudina è stato riscontrato un aumento del rischio di trombosi acuta dello stent entro le 24 h, mentre non è stato osservato alcun aumento significativo a 30 giorni. Rispetto alla combinazione di eparina più inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, il trattamento con la sola bivalirudina ha comportato una riduzione significativa a 30 giorni dell'incidenza di morte per cause cardiache (1.8 vs 2.9%; rischio relativo 0.62; IC 95% 0.40-0.95; p = 0.03) e per tutte le cause (2.1 vs 3.1%; rischio relativo 0.66; IC 95% 0.44-1.00; p = 0.047).

Conclusioni. Nei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST che devono essere sottoposti a PCI primaria, il trattamento anticoagulante con la sola bivalirudina, rispetto ad eparina più inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, determina una riduzione significativa a 30 giorni dell'incidenza di sanguinamento maggiore e di eventi clinici avversi netti. [N Engl J Med 2008; 358: 2218-30]

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Oltrona Visconti

Divisione di Cardiologia
Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
Largo R. Benzi, 10
16132 Genova
E-mail: loltrona@tiscali.it

Dr. Gianni Casella

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo B. Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail: gianni.casella@alice.it

Il punto di vista di Luigi Oltrona Visconti*

La più moderna ed efficiente condotta della terapia antitrombotica nei pazienti con sindromi coronariche acute consiste nel ridurre gli eventi ischemici coronarici senza aumentare il rischio di eventi emorragici. Questo paradigma è stato chiaramente espresso nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia sulle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST[1]: l'attuale disponibilità di molteplici opzioni farmacologiche ci consente infatti di scegliere in questi pazienti il trattamento più appropriato in base a una valutazione del bilancio tra il beneficio e il rischio, allorché il rischio è essenzialmente attribuito alla possibile incidenza di sanguinamenti indesiderati. L'associazione tra emorragie ed eventi trombotici ha infatti una sua plausibilità biologica anche in quanto la comparsa di un sanguinamento induce il clinico a sospendere la terapia antitrombotica con conseguente aumentato rischio di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare[2].

Il bilancio tra benefici e rischi della terapia antitrombotica non è invece così chiaramente delineato nei pazienti con infarto miocardico acuto associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) trattati con angioplastica primaria (PCI). Da una metanalisi che ha analizzato 8 studi che hanno arruolato quasi 4000 pazienti, emerge infatti come l'inibitore delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa abciximab riduca il rischio di mortalità e reinfarto quando venga somministrato in occasione di una PCI[3]; il suo utilizzo, che è in realtà mirato più che altro a ridurre le complicanze trombotiche della procedura meccanica, risulta tuttavia

*Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.138.223 Mon, 29 Apr 2024, 04:32:11

associato a un certo rischio di sanguinamento e di comparsa di piastrinopenia[3]. In aggiunta, mentre è abbastanza chiara l'evidenza di utilizzare la dose di carico di clopidogrel prima o al momento della procedura di rivascolarizzazione, come raccomandato dalle linee guida[4], è ancora aperta la definizione della strategia antitrombotica inerente ai farmaci anticoagulanti nei pazienti sottoposti a PCI: se infatti le dimostrazioni sull'utilità di somministrare eparina non frazionata in bolo e successiva infusione comunque, sia che vengano o che non vengano utilizzati gli inibitori delle GPIIb/IIIa, siano ormai di carattere storico[4], sono invece ancora insufficienti le evidenze sull'utilità dell'eparina a basso peso molecolare o del fondaparinux in questo contesto clinico.

La realtà attuale della terapia dello STEMI è pertanto quella di riuscire ad ottenere in un'elevata percentuale di pazienti, grazie soprattutto all'intervento precoce di rivascolarizzazione coronarica, un eccellente outcome a breve e lungo termine che rischia tuttavia di essere gravato da un eccesso di emorragie per un carico inappropriato di farmaci antitrombotici.

Uno dei più interessanti campi di ricerca di nuove soluzioni farmacologiche antitrombotiche è quello degli antitrombinici; rispetto all'eparina non frazionata, gli inibitori diretti della trombina hanno un meccanismo d'azione più potente e specifico, agiscono indipendentemente da cofattori quali l'antitrombina III, inattivano la trombina legata al trombo e sono poco sensibili all'effetto neutralizzante la loro azione di tutta una serie di fattori circolanti[5]. Tra gli antitrombinici diretti, l'unico farmaco che è arrivato a un impiego clinico è la bivalirudina, già nota in passato come hirulog; la sua principale caratteristica è quella di avere un legame reversibile con il sito catalitico della trombina e una clearance più rapida nel plasma: questo aspetto è essenziale per determinare il suo minor potenziale emorragiparo rispetto ad altri anticoagulanti[5].

I risultati dei trial pubblicati negli ultimi anni hanno evidenziato la capacità della bivalirudina di ridurre in misura analoga, rispetto all'eparina non frazionata, l'incidenza di eventi ischemici, ma in misura più consistente l'incidenza di eventi emorragici, sia in pazienti trattati con angioplastica coronarica[6], sia in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST[7]. In quest'ultima popolazione, sottoposta precocemente a coronarografia e a conseguente possibile rivascolarizzazione, lo studio ACUITY[7] ha dimostrato, anche rispetto all'inibitore delle GPIIb/IIIa abciximab, la non inferiorità della bivalirudina per quanto riguarda l'endpoint ischemico e la sua superiorità per quanto riguarda l'endpoint del sanguinamento.

L'HERO-2[8] è stato l'unico trial di una certa ampiezza condotto alcuni anni fa che abbia utilizzato la bivalirudina in una popolazione con STEMI, trattata tuttavia non con PCI ma con streptochinasi: i risultati appaiono oggigiorno sorprendenti in quanto la bivalirudina, rispetto all'eparina non frazionata, ha dimostrato di ridurre il reinfarto ma di essere associata a un aumento di incidenza di emorragie.

Il primo trial su larga scala condotto in pazienti con STEMI in evoluzione sottoposti a PCI che abbia valutato l'efficacia della bivalirudina è stato l'HORIZONS-AMI[9]. Lo studio, prospettico, randomizzato e in aperto, ha arruolato 3602 pazienti consecutivi con sintomi suggestivi di infarto acuto iniziati da non più di 12 h ed elevazione del tratto ST di almeno 1 mm in almeno due derivazioni. L'obiettivo dello studio era quello di confrontare, durante la strategia riperfusiva ottimale (PCI + stenting), una terapia antitrombotica nuova (bivalirudina) con quella suggerita dalle linee guida (eparina non frazionata + inibitore delle GPIIb/IIIa)[4].

Il confronto considerava un doppio endpoint primario a 30 giorni: il primo, il sanguinamento cosiddetto maggiore, comprendeva la comparsa di una serie di manifestazioni emorragiche; il secondo, gli eventi clinici avversi, rappresenta una nuova concezione di considerare l'endpoint come la miscela di comparsa di sanguinamenti e/o di eventi cardiovascolari acuti gravi (morte, reinfarto, nuova rivascolarizzazione dell'arteria colpevole per ripresa di ischemia, ictus). Lo studio è stato concepito come valutazione di non inferiorità per l'endpoint primario dei due trattamenti confrontati ed ha utilizzato sia il criterio di "intention-to-treat" sia quello di considerare i pazienti che hanno effettivamente effettuato PCI.

I risultati del trial sono degni della massima considerazione: rispetto alla combinazione di eparina non frazionata + inibitore delle GPIIb/IIIa, utilizzare la sola bivalirudina riduce del 24% gli eventi clinici avversi e del 40% l'incidenza di sanguinamenti significativi. In pratica, l'incidenza di eventi cardiovascolari a 1 mese non era differente tra i due trattamenti, mentre gli eventi emorragici erano chiaramente ridotti nei pazienti trattati con sola bivalirudina. In aggiunta, sempre a 1 mese, il trattamento con la sola bivalirudina, rispetto alla classica combinazione antitrombotica, riduceva del 38% la mortalità per tutte le cause e del 34% la mortalità per cause cardiache: questo dato va comunque interpretato con cautela in quanto il trial non aveva la potenza statistica sufficiente per verificare l'endpoint mortalità.

Il valore di questa ricerca clinica sta in una serie di aspetti di forza del suo disegno:

a) l'ampiezza della popolazione;
b) il realismo dello scenario terapeutico (PCI entro 12 h in pazienti con STEMI);
c) la scelta della terapia antitrombotica come standard di riferimento (eparina non frazionata + inibitore delle GPIIb/IIIa), che viene utilizzata nel mondo reale nella grande maggioranza dei casi durante PCI;
d) la completezza della strategia antitrombotica utilizzata (dose di carico di acido acetilsalicilico e di clopidogrel a 300 o 600 mg, seguita per entrambi i farmaci dalla dose standard di mantenimento);
e) la possibilità, secondo protocollo, di ricorrere agli inibitori delle GPIIb/IIIa nei pazienti trattati con sola

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.138.223 Mon, 29 Apr 2024, 04:32:11

bivalirudina: infatti nel 7.2% di essi un farmaco di questa classe è stato utilizzato per la presenza di un risultato non ottimale della procedura;
f) la consistenza della riduzione degli eventi emorragici, che si è accompagnata anche a quella di trombocitopenia, che è stata dimostrata, oltre che per i criteri scelti come standard, anche secondo i più classici criteri TIMI e GUSTO.

Anche se abbiamo bisogno di ulteriori dati che confermino i risultati dell'HORIZONS-AMI, questo trial ha aperto un nuovo scenario nella terapia antitrombotica cosiddetta ancillare per i pazienti con STEMI in evoluzione destinati alla PCI e allo stent; infatti, in nome dell'efficacia, della sicurezza e anche della semplicità, potremmo d'ora in avanti somministrare loro il più presto possibile acido acetilsalicilico e clopidogrel a dosaggi appropriati, trattarli in sala di cateterismo per breve tempo con bolo e infusione di bivalirudina, tenere gli inibitori delle GPIIb/IIIa nel cassetto per i casi particolari e prescrivere acido acetilsalicilico e clopidogrel a lungo termine.

Bibliografia

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
2. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006; 114: 774-82.
3. 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.
4. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al, on behalf of the Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804-47.
5. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. Circulation 1999; 100: 2049-53.
6. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al, on behalf of the REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2004; 292: 696-703.
7. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al, on behalf of the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 355: 2203-16.
8. White H, on behalf of the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. Lancet 2001; 358: 1855-63.
9. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al, on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218-30.

Il punto di vista di Gianni Casella*

L'angioplastica primaria (pPCI) rappresenta la strategia di riperfusione ottimale nei pazienti con infarto miocardico acuto associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) quando può essere eseguita tempestivamente e da operatori esperti[1,2]. In questi ultimi anni i risultati della pPCI sono rimasti stabili e vari trattamenti farmacologici adiuvanti, sostanzialmente rappresentati da antitrombotici ed antipiastrinici, sono stati di volta in volta introdotti per cercare di migliorarli[1,3]. In diversi studi gli inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa hanno dimostrato di ridurre la mortalità ospedaliera e tardiva e per questo motivo essi sono utilizzati nella maggior parte dei pazienti trattati con pPCI nel mondo reale[3]. Tuttavia essi aumentano il rischio emorragico e possono causare una severa trombocitopenia. Entrambe queste complicanze sono associate ad un incremento della morbilità e della mortalità precoce e tardiva[1,3].

Partendo da questo razionale e cercando di confermare la tesi che un farmaco antitrombotico con un minor rischio emorragico può avere durante la pPCI un'efficacia pari o superiore alla terapia convenzionale con eparina non frazionata (UFH) ed inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa, Stone et al.[4] hanno disegnato lo studio HORIZONS-AMI[4]. Scopo di questo studio randomizzato è stato infatti quello di dimostrare che, nei pazienti con STEMI <12 h trattati con pPCI, la somministrazione di bivalirudina può essere equivalente o addirittura superiore all'associazione UFH ed inibitore IIb/IIIa nel ridurre le emorragie maggiori e nel determinare un miglior beneficio clinico netto[4]. A 30 giorni i ricercatori hanno osservato nei pazienti trattati con la sola bivalirudina una riduzione del 24% degli eventi avversi netti e del 40% dei sanguinamenti maggiori, entrambi obiettivi primari dello studio[4]. Non è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi negli eventi cardiovascolari maggiori (morte totale, reinfarto, rivascolarizzazione del vaso responsabile e ictus) od anche dei loro singoli componenti. Inaspettatamente l'analisi della mortalità cardiaca a 30 giorni ha evidenziato una considerevole riduzione dell'evento nei pazienti trattati con bivalirudina (1.8 vs 2.9%)[4]. Questo risultato sorprendente è stato interpretato come una conseguenza della riduzione dei sanguinamenti. Da molti questi risultati sono stati considerati particolarmente positivi. Forse è stato trovato l'antitrombotico ideale da utilizzare durante la pPCI? Penso occorra ancora un po' di prudenza!

La medicina basata sull'evidenza attribuisce la massima forza alle indicazioni che nascono da studi randomizzati, in doppio cieco e con dimensioni del campione adeguate a rispondere ai quesiti clinici posti[1]. In questo senso lo studio HORIZONS-AMI ha limitazioni

*U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.138.223 Mon, 29 Apr 2024, 04:32:11

metodologiche sostanziali. Contrariamente allo studio FINESSE[5] presentato nello stesso numero della rivista, il disegno dell'HORIZONS-AMI è randomizzato, ma in aperto. Nello studio FINESSE un disegno corretto, in doppio cieco, ha sovvertito le attese iniziali, sostenute da molteplici studi precedenti di registro o non in doppio cieco[3,6,7]. È facile pensare che la conoscenza del trattamento possa aver influenzato i ricercatori dello studio HORIZONS-AMI nella valutazione di obiettivi importanti quali i sanguinamenti. Certamente la riduzione dei sanguinamenti è stata consistente ed indipendente dalle diverse definizioni utilizzate (GUSTO, TIMI o dello studio stesso), ma questa conclusione è sostanzialmente qualitativa. In secondo luogo, le dimensioni dello studio sono state stimate per individuare differenze nell'incidenza di emorragie maggiori o di eventi avversi netti, fenomeni decisamente più frequenti della mortalità. Una corretta valutazione di quest'ultima avrebbe infatti richiesto un numero di pazienti ben superiore. Ritornando agli aspetti più clinici dello studio è interessante osservare che il 65% dei pazienti trattati con bivalirudina ha ricevuto un trattamento con UFH prima della pPCI. Questo comportamento può aver influenzato i risultati. Se lo leggiamo positivamente potremmo pensare che la riduzione dei sanguinamenti poteva essere ben superiore se fosse stata utilizzata la sola bivalirudina in tutti i casi, ma se lo vogliamo interpretare criticamente le conclusioni possono essere opposte. Solo 615 pazienti hanno ricevuto la bivalirudina come monoterapia. Essi hanno presentato un numero di eventi cardiovascolari maggiori superiore (7.2 vs 5.2%) ai soggetti trattati con UFH ed inibitori IIb/IIIa. L'incremento del rischio è stato consistente (rischio relativo 1.39, intervallo di confidenza 95% 0.85-2.28), ma con un ampio intervallo di confidenza ed una non trascurabile eterogeneità, e va interpretato con cautela. Questa considerazione induce qualche dubbio sulla trasferibilità immediata dei risultati dello studio nella pratica clinica, dove la bivalirudina sarebbe sicuramente utilizzata come monoterapia. Sarebbe poi stato importate confrontare l'efficacia della bivalirudina con la sola UFH, senza inibitori IIb/IIIa, in quanto l'UFH da sola rappresenta il trattamento solitamente utilizzato nei pazienti con rischio emorragico molto elevato[1].

Un altro punto debole dello studio è rappresentato dalla durata del trattamento antitrombotico prima e soprattutto dopo la pPCI. Nel lavoro pubblicato la durata del pre-trattamento farmacologico prima della pPCI non è definita. Nonostante il ruolo della facilitazione farmacologica per la pPCI sia stato ridimensionato, molteplici meccanismi fisiopatologici ed i risultati di studi meccanicistici e di registro sembrano mantenerne ancora un ruolo[8]. In questo caso la penalizzazione può aver colpito soprattutto gli inibitori IIb/IIIa. Essi infatti potrebbero nella fase iniziale, dinamica dello STEMI impedire al vaso che si è riaperto spontaneamente di richiudersi grazie alla potente inibizione piastrinica, cui associano effetti favorevoli sulla funzione del microcircolo e la perfusione tissutale[7,9]. Ortolani et al.[10], in una recente valutazione di 1124 pazienti con STEMI trattati con pPCI nella rete di Bologna, hanno osservato un effetto favorevole del pre-trattamento con inibitori IIb/IIIa (17% mortalità non aggiustata a 2 anni rispetto al 23% per i soggetti trattati in sala, $p = 0.01$), più evidente nei soggetti ad alto rischio (hazard ratio 0.68 per TIMI risk index >25 ed hazard ratio 0.55 per classe Killip >1). Nel mondo reale questo concetto è importante visto che molti pazienti con STEMI subiscono lunghi ritardi per il trattamento o richiedono addirittura un trasferimento per la pPCI ed i danni che ne possono conseguire potrebbero essere limitati dal pre-trattamento con inibitori IIb/IIIa[11]. Il vero punto debole dello studio HORIZONS-AMI è rappresentato dalla sospensione immediata della bivalirudina subito dopo la procedura. Questa raccomandazione se da una parte può aver ridotto sostanzialmente il rischio emorragico dei pazienti trattati con bivalirudina, dall'altra li ha esposti ad un rischio ischemico precoce particolarmente elevato. Questo può spiegare il netto incremento delle trombosi acute di stent (<24 h) osservate nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a quelli trattati con UFH ed inibitori IIb/IIIa (1.3 vs 0.3%); rilievo confermato dall'andamento delle curve di Kaplan-Meier che mostrano una probabilità di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiaca più elevata nei primi giorni nei soggetti trattati con bivalirudina. Le differenze scompaiono progressivamente e dopo 30 giorni l'incidenza di trombosi di stent è simile. Questo risultato sottolinea come un trattamento antitrombotico con la sola bivalirudina limitato alla sola esecuzione della pPCI non sia sufficiente per prevenire le complicanze ischemiche, frequenti nelle ore successive alla pPCI, quando ancora l'attivazione trombotica spontanea è elevata e l'inibizione piastrinica offerta dal clopidogrel insufficiente. Questo avviene nonostante più del 60% dei casi abbia ricevuto un carico di clopidogrel di 600 mg e non si è verificato nei soggetti trattati con inibitore IIb/IIIa per almeno 12 h.

Certamente l'ipotesi che la riduzione dei sanguinamenti determini una riduzione della mortalità è attraente, già sostenuta da altri studi come l'OASIS[12], ma non ancora chiaramente dimostrata[13]. È possibile infatti che questa relazione non sia così stretta, ma piuttosto giustificata dalla coesistenza di molti altri fattori clinici confondenti. Uno studio osservazionale su 40 087 pazienti con STEMI ha dimostrato che i sanguinamenti sono più un indicatore di aumentato rischio di morte che un fattore causale[14]. Per di più nello stesso HORIZONS-AMI la morte non cardiaca, categoria nella quale sono state classificate le morti secondarie ai sanguinamenti, non è stata diversa tra i due gruppi. Non dimentichiamo poi che la maggior parte dei sanguinamenti maggiori avviene nella sede della puntura arteriosa. Normalmente la pPCI è effettuata attraverso l'accesso femorale con il quale le complicanze vascolari non sono certo rare. Di solito queste com-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.138.223 Mon, 29 Apr 2024, 04:32:11

plicanze sono osservate nel 3-5% dei casi elettivi, ma possono arrivare anche oltre l'8% nei pazienti trattati aggressivamente con antitrombotici ed antipiastrinici. Tali complicanze spesso richiedono emotrasfusioni o riparazioni chirurgiche ed aumentano la morbilità e la durata dell'ospedalizzazione. L'utilizzo dell'arteria radiale come via di accesso rappresenta il modo più semplice e fisiologico per ridurre queste complicanze[15]. Già Kiemeneij et al.[16] in uno studio randomizzato (ACCESS) effettuato su pazienti elettivi avevano documentato che, a parità di risultato procedurale immediato, le complicanze vascolari sono significativamente inferiori quando è utilizzato l'accesso radiale (0%) rispetto a quello femorale (2%) o brachiale (2.3%). Valsecchi et al.[17] hanno documentato l'assenza di sanguinamenti vascolari quando la pPCI è effettuata per via radiale. Anche nella nostra esperienza, dove dal 2004 i pazienti con STEMI non in shock vengono frequentemente trattati con pPCI per via radiale (dal secondo semestre del 2007 l'approccio radiale è sistematico), non sono stati osservati sanguinamenti maggiori, pur a fronte di un ampio utilizzo di inibitori IIb/IIIa (Tabella 1)[18].

In conclusione, lo studio HORIZONS-AMI migliora la nostra esperienza nel trattamento antitrombotico durante pPCI e rinnova l'attenzione sul rischio emorragico in questo contesto. Tuttavia i suoi risultati vanno analizzati criticamente. La trombosi rimane la causa principale dello STEMI e la maggior parte delle complicanze gravi che ne conseguono è di natura ischemica/trombotica. Non dobbiamo perciò incorrere in un frequente difetto dei medici che per ridurre il rischio di una complicanza, spesso iatrogena come il sanguinamento, accettano di utilizzare un trattamento potenzialmente meno efficace. Forse dobbiamo solo ricordarci che esiste un rischio importante di sanguinamento legato alla pPCI che stiamo eseguendo e provare ad eseguirla, quando possibile, attraverso una piccola arteria facilmente comprimibile.

Tabella 1. Confronto tra accesso femorale e radiale in 619 pazienti trattati con angioplastica (PCI) primaria tra l'1 gennaio 2004 e il 25 maggio 2007 presso l'Unità Operativa di Cardiologia dell'Ospedale Maggiore di Bologna[18].

Parametro	Accesso femorale (n=468)	Accesso radiale (n=151)
Età (anni)	67 ± 13	66 ± 11
STEMI anteriore (%)	42	39
Shock cardiogeno (%)	12.6	4.7
Inibitori IIb/IIIa (%)	71	68
Door-to-balloon (mediana) (min)	62	75
Trattamento biforcazione (%)	24	19
Flusso TIMI 3 post-PCI (%)	97	97
Mortalità totale ospedaliera (%)	7.7	1.5
Sanguinamenti maggiori (TIMI) (%)	8.8	0

STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Bibliografia

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. Circulation 2008; 117: 296-329.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361: 13-20.
3. 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.
4. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al, on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218-30.
5. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al, on behalf of the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2205-17.
6. Gurm HS, Smith DE, Collins JS, et al, on behalf of the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). The relative safety and efficacy of abciximab and eptifibatide in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from a large regional registry of contemporary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 529-35.
7. 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.
8. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR Jr. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? JAMA 2005; 293: 979-86.
9. 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.
10. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Long-term effectiveness of early administration of IIb/IIIa agents to high-risk patients undergoing primary percutaneous interventions. Results of a registry study in a ST-elevation myocardial infarction network. Eur Heart J 2008, in press.
11. Manari A, Ortolani P, Guastaroba P, et al. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute myocardial infarction network. Eur Heart J 2008; 29: 1834-42.
12. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, on behalf of the

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.138.223 Mon, 29 Apr 2024, 04:32:11

Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354: 1464-76.
13. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1362-8.
14. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al, on behalf of the GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? Circulation 2007; 116: 2793-801.
15. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, De Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 349-56.
16. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1269-75.
17. Valsecchi O, Musumeci G, Vassileva A, et al. Safety, feasibility and efficacy of transradial primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. Ital Heart J 2003; 4: 329-34.
18. Casella G, Nobile G, Rubboli A, et al. Angioplastica primaria per via radiale nei pazienti con infarto miocardico acuto: esperienza di un singolo centro ad alto volume. [abstract] G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 2-5): 85S.