- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

Lo studio ACUITY: risultati ad un anno

(G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 377-383)

Background. A 30 giorni di follow-up, i pazienti arruolati nello studio ACUITY con sindrome coronarica acuta (SCA) a medio-alto rischio candidati a strategia invasiva precoce con bivalirudina da sola vs eparina associata ad un inibitore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa, hanno mostrato una non inferiorità in termini di eventi ischemici avversi e una riduzione dell'incidenza di emorragia maggiore. La somministrazione a monte differita e selettiva degli inibitori della GPIIb/IIIa nei pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo ha comportato una significativa riduzione del tasso di sanguinamento maggiore, a fronte tuttavia di una tendenza ad un lieve aumento degli eventi ischemici.

Scopo. Valutare l'endpoint ischemico composito ad 1 anno nei pazienti arruolati nello studio ACUITY.

Disegno, contesto e popolazione. Studio prospettico, randomizzato e "open-label" che ha coinvolto 450 centri accademici e territoriali di 17 paesi. Nel periodo compreso tra il 23 agosto 2003 e il 5 dicembre 2005, sono stati arruolati complessivamente 13 819 pazienti con SCA a medio-alto rischio sottoposti a strategia invasiva.

Interventi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia d'associazione con eparina più inibitore della GPIIb/IIIa (n = 4603), bivalirudina più inibitore della GPIIb/IIIa (n = 4604) oppure bivalirudina da sola (n = 4612); 4605 pazienti sono stati sottoposti a somministrazione di routine a monte di inibitori della GPIIb/IIIa e 4602 a somministrazione differita e selettiva.

Outcome principale. Endpoint ischemico combinato (morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione non programmata per ischemia) ad 1 anno.

Risultati. L'endpoint ischemico combinato ad 1 anno si è verificato nel 15.4% dei pazienti del gruppo eparina più inibitore della GPIIb/IIIa, nel 16.0% dei pazienti del gruppo bivalirudina più inibitore della GPIIb/IIIa (HR 1.05; IC 95% 0.95-1.16; p = 0.35 vs gruppo eparina più inibitore della GPIIb/IIIa) e nel 16.2% dei pazienti del gruppo bivalirudina in monoterapia (HR 1.06; IC 95% 0.95-1.17; p = 0.29). L'incidenza della mortalità ad 1 anno è stata del 3.9% sia nel gruppo eparina più inibitore della GPIIb/IIIa che nel gruppo bivalirudina più inibitore della GPIIb/IIIa (HR 0.99; IC 95% 0.80-1.22; p = 0.92) e del 3.8% nel gruppo bivalirudina in monoterapia (HR 0.96; IC 95% 0.77-1.18; p = 0.67). L'endpoint ischemico combinato si è verificato nel 16.3% dei pazienti sottoposti a somministrazione differita rispetto al 15.2% dei pazienti sottoposti a somministrazione a monte (HR 1.08; IC 95% 0.97-1.20; p = 0.15).

Conclusioni. Ad 1 anno, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di endpoint ischemico combinato e di mortalità nei pazienti con SCA a medio-alto rischio sottoposti a strategia invasiva e trattati con i tre diversi regimi terapeutici, così come non è stata evidenziata alcuna differenza significativa dell'endpoint ischemico combinato tra i pazienti sottoposti a somministrazione di routine a monte di inibitori della GPIIb/IIIa rispetto a quelli con somministrazione differita. [JAMA 2007; 298: 2497-506]

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Galvani

U.O. di Cardiologia
Padiglione Morgagni
Via Forlanini, 34
47100 Forlì
E-mail:
m.galvani@ausl.fo.it

Dr. Marco Valgimigli

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

Il punto di vista di Marcello Galvani e Maria De Vita* (la difesa)

È stato da tempo chiarito che la terapia anticoagulante riduce gli eventi ischemici nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST[1]. In questo ambito, sono stati condotti numerosi studi per verificare se nuovi approcci farmacologici diretti a limitare la sintesi e/o l'attività della trombina possano portare a migliori risultati in confronto con il trattamento di riferimento, l'eparina non frazionata. È stato così accertato che gli inibitori diretti della trombina[2], le eparine a basso peso molecolare, con particolare riferimento all'enoxaparina[3], e il fondaparinux[4] possono offrire vantaggi clinici. Ciò è in accordo con il fatto che l'eparina non frazionata soffre di notevoli limitazioni nell'entità e nella prevedibilità del suo effetto di inibizione della trombina. Molte di queste limitazioni sono state superate dagli antitrombinici diretti (Tabella 1).

In particolare la bivalirudina (precedentemente denominata hirulog), un peptide sintetico di 20 aminoacidi che inibisce sia il sito di legame per il fibrinogeno che il sito catalitico della trombina causando però una inibizione solo reversibile di quest'ultimo (Figura 1), è stata ampiamente studiata ed ha raggiunto lo scenario clinico. La bivalirudina infatti riduce le complicanze ischemiche dell'angioplastica coronarica in mi-

*U.O. di Cardiologia, Dipartimento dell'Emergenza, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

Tabella 1. Principali differenze tra eparina non frazionata ed inibitori diretti della trombina.

Eparina non frazionata	Inibitori diretti della trombina
Inibisce allo stesso modo la trombina e il fattore VII, molto meno il fattore IXa e Xa	Inibitori specifici e potenti della trombina
Dipendente dall'antitrombina III	Indipendenti dall'antitrombina III
Neutralizzata dall'eparinasi, da diverse proteine plasmatiche, dal fattore piastrinico 4 e dall'endotelio	Non neutralizzati dall'eparinasi, dall'endotelio, dai macrofagi, dai monomeri della fibrina, e dalle proteine plasmatiche
Non inibisce la trombina e il fattore VII legati al trombo	Inattivano la trombina legata al trombo
Inibisce la funzione piastrinica	Prevengono l'aggregazione piastrinica indotta da trombina ma non quella indotta da altri agonisti
Trombocitopenia relativamente frequente	Non inducono trombocitopenia
Biodisponibilità dopo iniezione s.c. 30%	Biodisponibilità dopo iniezione s.c. 85%
Scarsa correlazione dose-effetto	Buona correlazione dose-effetto
Non immunogenica	Non immunogenici
Aumento transitorio degli enzimi epatici frequente	Assente tossicità epatica
Aumento della permeabilità vascolare	Non aumento della permeabilità vascolare

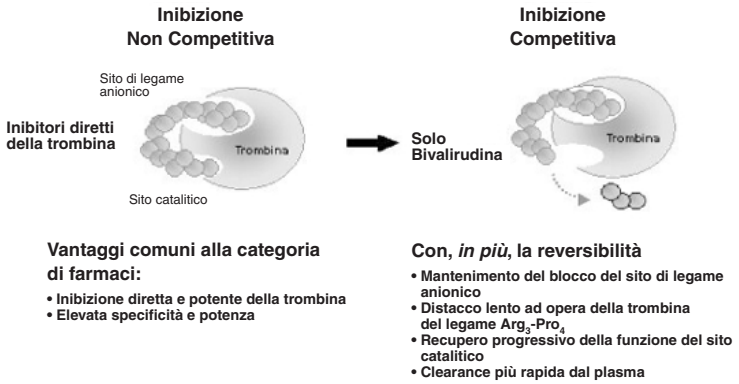

Figura 1. *Meccanismo d'azione della bivulirudina in confronto con gli altri inibitori diretti della trombina. La reversibilità di legame con il sito catalitico, caratteristica esclusiva della bivalirudina, può rendere ragione del più rapido recupero delle funzioni del sito catalitico della trombina. Ciò può spiegare la minor incidenza di emorragie osservata negli studi clinici.*

sura simile all'eparina non frazionata ed è superiore a quest'ultima nel prevenire le emorragie maggiori (riduzione di circa il 50%)[5,6]. Sulla base dei risultati dello studio REPLACE-2[6] la bivalirudina è stata approvata sia dalla Food and Drug Administration (FDA) che dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMEA) per l'uso clinico in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. In questo contesto la dose iniziale consiste in un bolo di 0.75 mg/kg seguito dall'infusione di 1.75 mg/kg/h per la durata della procedura.

La bivalirudina è stata studiata anche in pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento persistente del tratto ST trattati con trombolisi coronarica mediante streptochinasi[7] dimostrando, rispetto all'eparina non frazionata, una riduzione del reinfarto non fatale ma un aumento significativo dell'incidenza di emorragie maggiori. Risultati simili sono stati ottenuti negli studi GUSTO V[8] e ASSENT-2[9], condotti nello stesso periodo, nel braccio randomizzato a trombolitico a dose dimezzata associato ad abciximab ed eparina non frazionata in confronto a trombolitico fibrino-specifico associato ad eparina non frazionata.

Di particolare interesse per l'oggetto di questo manoscritto sono i risultati preliminari dello studio TIMI 8[10], in cui la bivalirudina alla dose di 0.1 mg/kg in bolo seguita da infusione alla dose di 0.75 mg/kg per 72 h venne paragonata all'eparina non frazionata in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST trattati in fase acuta con la sola terapia medica. Lo studio TIMI 8 fu interrotto precocemente dopo solo 133 pazienti arruolati dei 5320 previsti, quando fu reso noto l'eccesso di eventi emorragici fatali e non fatali registrati con l'irudina ad alta dose negli studi GUSTO-IIa[11] e TIMI 9A[12]. Comunque nei pazienti trattati con bivalirudina si osservò una riduzione dell'endpoint primario (morte e infarto miocardico non fatale a 14 giorni) del 50% (da 9.2 a 4.6%) e una marcata riduzione delle emorragie maggiori (da 2.9 a 0%)[10].

Lo studio ACUITY[13] si inserisce al termine di un lungo percorso, nel quale le modalità di approccio terapeutico, soprattutto in termini di sistematicità e precocità di ricorso alla rivascolarizzazione percutanea e di intensità della terapia antipiastrinica, si sono modificate profondamente. Attualmente, infatti, in tutti i pazienti con diagnosi accertata di sindrome coronarica acuta è raccomandabile l'inizio immediato della doppia antiaggregazione piastrinica, mentre per i pazienti ad alto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

rischio è consigliata la coronarografia e il trattamento precoce mediante angioplastica coronarica della lesione colpevole. Allorché la percezione del rischio supera un livello soglia, è preferibile effettuare la rivascolarizzazione sotto la protezione di un farmaco inibitore della glicoproteina (GP) IIb/IIIa, che può essere somministrato fin dal momento della presa in carico del paziente oppure immediatamente prima della procedura solo in coloro che vengono sottoposti a rivascolarizzazione percutanea.

Come noto, il trial ACUITY ha confrontato l'efficacia (misurata mediante un endpoint composito di morte, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione per ischemia) e la sicurezza (misurata come incidenza di eventi emorragici maggiori) di tre diversi approcci di terapia antitrombotica in 13819 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST che si presentavano al cardiologo entro 24 h dall'ultimo episodio anginoso, venendo giudicati meritevoli di uno studio coronarografico entro 72 h. Considerando che i criteri di inclusione isolavano una popolazione di pazienti a rischio elevato (in realtà moderato-elevato), il trattamento di riferimento era rappresentato da eparina (frazionata o non frazionata) associata ad un inibitore della GPIIb/IIIa, confrontato con l'associazione di bivalirudina e inibitore della GPIIb/IIIa e con la sola bivalirudina. La bivalirudina era somministrata nel periodo che precedeva l'angiografia coronarica alla dose usata nel TIMI 8[10] e, durante l'eventuale procedura di rivascolarizzazione percutanea, alla dose impiegata nel REPLACE-2[6] (solo il bolo era lievemente ridotto). Nei pazienti randomizzati a trattamento con sola bivalirudina gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati utilizzati al momento della procedura di rivascolarizzazione nel 9% dei casi.

Il disegno dello studio è di particolare interesse per il fatto che:

• la terapia anticoagulante di riferimento (eparina non frazionata o enoxaparina) era condotta al meglio dell'esperienza sviluppata con questi farmaci;

• l'uso degli inibitori della GPIIb/IIIa era rispettoso delle incertezze circa il loro impiego ottimale (era infatti prevista la randomizzazione tra impiego immediato vs impiego in sala di emodinamica solo per i pazienti che venivano sottoposti a rivascolarizzazione percutanea);

• la randomizzazione teneva conto dell'eventuale somministrazione di clopidogrel prima della coronarografia (63% dei pazienti);

• la strategia di rivascolarizzazione era estremamente precoce (mediana del tempo intercorso tra inizio della terapia antitrombotica e rivascolarizzazione percutanea 4 h circa, con solo il 20% dei pazienti sottoposti a coronarografia più di 24 h dopo la randomizzazione).

Lo studio "fotografa" quindi una pratica di trattamento assai frequente nei centri dotati di laboratorio di emodinamica interventistica. L'ipotesi dello studio era che i regimi antitrombotici oggetto di valutazione non fossero inferiori, od eventualmente fossero superiori, al regime di riferimento per quanto concerne l'endpoint composito ischemico, l'incidenza di emorragie maggiori e l'outcome clinico netto (definito come il verificarsi dell'evento ischemico o di quello emorragico maggiore) misurati a 30 giorni. Come è noto, l'associazione di bivalirudina ed inibitori della GPIIb/IIIa è risultata non inferiore (ma anche non superiore) al trattamento di riferimento. Al contrario la bivalirudina da sola è risultata non inferiore all'associazione di eparina ed inibitori della GPIIb/IIIa per quanto riguarda l'endpoint ischemico, mentre è risultata superiore al trattamento di riferimento per quanto riguarda l'incidenza di emorragie maggiori (riduzione del 47%) e l'outcome clinico netto (migliorato del 14%).

Per quanto riguarda invece il confronto randomizzato tra uso precoce e sistematico degli inibitori della GPIIb/IIIa in paragone all'uso dilazionato e selettivo, è stata registrata una riduzione significativa delle emorragie maggiori nei pazienti in cui l'inibitore recettoriale veniva somministrato al momento dell'angioplastica rispetto a quando veniva iniziato al momento della randomizzazione (riduzione relativa del 20%), mentre non si poteva escludere un piccolo incremento dell'endpoint ischemico (stimato del 12%).

Pertanto i risultati del follow-up a 1 anno, recentemente pubblicati[14], sono di particolare rilevanza, proprio perché confermano nel lungo termine l'assenza di differenze nell'incidenza di eventi ischemici:

• tra i tre regimi antitrombotici studiati (15.4% nel braccio di riferimento, 16.0% nel braccio bivalirudina in associazione a inibitori della GPIIb/IIIa, 16.2% nel braccio bivalirudina in monoterapia), e

• tra le due modalità di impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa (16.3% nel braccio "uso differito e selettivo", 15.2% nel braccio "uso precoce e sistematico").

Tali dati rafforzano il concetto di non inferiorità della bivalirudina in monoterapia rispetto all'eparina associata a inibitori della GPIIb/IIIa, dal momento che l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza del rischio relativo della bivalirudina da sola in confronto a bivalirudina associata a inibitori della GPIIb/IIIa è 1.17, ovvero all'interno di quanto è stato suggerito essere accettabile per considerare due trattamenti come interscambiabili (differenza relativa <20%)[15].

Sulla base di questi dati può essere opportuno un tentativo di inquadramento del trattamento con bivalirudina in monoterapia all'interno di una strategia di cura moderna ed efficace. Questo tentativo può partire dal recente aggiornamento delle linee guida della Società Italiana di Cardiologia, nel quale l'uso immediato del clopidogrel viene indicato con forza di raccomandazione 1 e livello di evidenza A per tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. È probabile inoltre che nuove modalità di somministrazione del clopidogrel o la disponibilità di nuovi farmaci inibitori del recettore 2PY12 rendano l'inibizione dell'aggregazione piastrinica ancora più rapida ed intensa[16,17]. È pertanto lecito ipotizzare che, a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

fronte di un impiego "ottimale" di questi farmaci, la terapia anticoagulante basata sull'inibizione diretta della trombina mediante bivalirudina possa tradursi in un ulteriore beneficio clinico netto la cui entità è ancora da esplorare completamente. I risultati dell'ACUITY indicano infatti a nostro avviso che l'efficacia della bivalirudina in termini di protezione dagli eventi ischemici è dipendente dall'uso "upstream" delle tienopiridine, essendo il rischio di eventi ischemici aumentato del 29% a 30 giorni e del 26% ad 1 anno nei pazienti che non avevano ricevuto il clopidogrel prima della procedura. Queste considerazioni sono in accordo anche con quanto osservato nel sottostudio dell'ACUITY condotto sui pazienti trattati con rivascolarizzazione percutanea[18], in cui l'incidenza di eventi ischemici a 30 giorni nei pazienti trattati con bivalirudina che avevano ricevuto il clopidogrel prima della procedura era la stessa di quella dei pazienti trattati con bivalirudina associata a inibitori della GPIIb/IIIa.

È quindi possibile ipotizzare che, nei pazienti trattati con bivalirudina, un pre-trattamento "ottimale" con inibitori del recettore 2PY12 possa creare i presupposti per un'ulteriore riduzione degli eventi ischemici a fronte del contenimento delle complicanze emorragiche già documentato per questo farmaco.

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-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
2. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. Lancet 2002; 359: 294-302.
3. White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. Am Heart J 2006; 152: 1042-50.
4. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, on behalf of the OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295: 1519-30.
5. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med 1995; 333: 764-9.
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. 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.
8. Topol EJ, on behalf of the GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet 2001; 357: 1905-14.
9. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al, on behalf of the ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. Eur Heart J 2001; 22: 2253-61.
10. Antman EM, McCabe CH, Braunwald E. Bivalirudin as a replacement for unfractionated heparin in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 8 trial. The Thrombolysis in Myocardial Infarction. Am Heart J 2002; 143: 229-34.
11. GUSTO IIa Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators. Circulation 1994; 90: 1631-7.
12. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A Trial. Circulation 1994; 90: 1624-30.
13. 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.
14. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al, on behalf of 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.
15. Ware JH, Antman EM. Equivalence trials. N Engl J Med 1997; 337: 1159-61.
16. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, on behalf of the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15.
17. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schomig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. Circulation 2004; 110: 1916-9.
18. Stone GW, White HD, Ohman EM, et al, on behalf of the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) Trial Investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. Lancet 2007; 369: 907-19.

Il punto di vista di Marco Valgimigli* (l'accusa)

La bivalirudina è un peptide di sintesi capace di inibire direttamente l'attività enzimatica della trombina, in modo reversibile, senza la presenza di cofattori. Essa si differenzia pertanto dall'eparina non frazionata (UFH)

*U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

e dalle eparine a basso peso molecolare (LMWH) la cui attività anticoagulante è strettamente dipendente dalla presenza di antitrombina III circolante. Ciò conferisce diversi vantaggi potenziali alla molecola, tra cui un'attività dose-risposta di anticoagulazione più lineare e la possibilità di contrastare non solo l'attività trombinica circolante ma altresì la componente legata alla fibrina. La bivalirudina inoltre, al pari delle LMWH, non riproduce né *in vivo* né *in vitro* la blanda azione pro-aggregante che è stata descritta con l'uso di UFH[1]. Quando comparata a quest'ultima, la bivalirudina mostra chiari vantaggi in termini di riduzione dei sanguinamenti maggiori – verosimilmente ascrivibile alla breve emivita della molecola ed alla maggior prevedibilità della risposta coagulativa – ed una tendenza alla riduzione degli endpoint ischemici[2]. Quando associata all'uso degli inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa, la bivalirudina finisce tuttavia per perdere il miglior profilo di sicurezza mostrato in monoterapia[3]. Inoltre, per effetto della potente attività antipiastrinica esercitato dagli inibitori della GPIIb/IIIa, essa non fornisce chiari vantaggi neanche sotto il profilo dell'efficacia antischemica rispetto a UFH[3]. Per conquistare il mercato americano dove due terzi dei pazienti trattati con angioplastica coronarica riceve inibitori della GPIIb/IIIa e giustificarne il costo, diventava pertanto critico dimostrare che la bivalirudina in monoterapia avrebbe potuto sostituire *in toto* la combinazione di UFH+inibitore della GPIIb/IIIa. Ecco nascere lo studio REPLACE-2, dove la bivalirudina viene confrontata con UFH+inibitore della GPIIb/IIIa in pazienti a basso rischio in cui paradossalmente, a detta dagli stesso autori, l'uso degli inibitori della GPIIb/IIIa non era indicato[4]. Ed ecco nascere il quadruplice endpoint, comprendente morte, reinfarto e rivascolarizzazione urgente del vaso target, secondo definizioni "tradizionali", combinato all'incidenza di sanguinamenti maggiori, classificati secondo i criteri REPLACE-2, mai validati precedentemente[4]. Lo studio ACUITY nasce nel tentativo di estendere i risultati dello studio REPLACE-2 anche ai pazienti con sindrome coronarica acuta a rischio medio-alto. Ad uno sguardo superficiale, lo studio centra l'obiettivo. La bivalirudina riduce l'incidenza di sanguinamenti a 30 giorni e risulta non inferiore in termini di endpoint ischemici rispetto alla combinazione UFH+inibitore della GPIIb/IIIa[5]. Ad 1 anno di follow-up si assiste sostanzialmente ad un "trascinamento" del lieve eccesso di eventi ischemici già presente a 30 giorni nel braccio bivalirudina[6].

Ci sono numerosi motivi per cui tali risultati devono essere interpretati con grande cautela.

Il disegno dello studio è particolarmente complesso per un trial di fase III e prevedeva un'ennesima randomizzazione a trattamento precoce ("upstream") verso tardivo ("downstream") secondo un disegno fattoriale solo a carico dei due bracci allocati a ricevere gli inibitori della GPIIb/IIIa (bracci controllo). Ciò finisce inevitabilmente per sbilanciare i risultati a favore del braccio sperimentale. Nella misura in cui la bivalirudina veniva somministrata per protocollo direttamente in sala di emodinamica negli studi REPLACE-1 e -2, perché non sottometterla nello studio ACUITY allo stesso disegno fattoriale "upstream" verso "downstream" al pari del braccio controllo? Questo è un punto metodologicamente rilevante nella misura in cui gli studi a disegno fattoriale sono ideali solo se i due trattamenti A e B agiscono in maniera indipendente, ovvero il trattamento A è egualmente efficace che il paziente riceva o meno il trattamento B e viceversa[7]. Questo principio non viene soddisfatto nello studio, che al contrario finisce per penalizzare il 50% dei pazienti allocati all'inibitore della GPIIb/IIIa con una somministrazione tardiva là dove lo stesso trattamento non viene riservato alla bivalirudina, somministrata in tutti i pazienti precocemente.

Inoltre, la tempistica di trattamento nel braccio precoce è discutibile: i pazienti vengono lasciati mediamente circa 17 ore dall'ingresso in ospedale senza una specifica terapia antitrombotica per poi essere randomizzati tardivamente a riceve o meno inibitori della GPIIb/IIIa per una durata mediana di sole 4 h prima dell'ingresso in sala di emodinamica. Nello studio TACTICS-TIMI 18 la durata mediana di pretrattamento con inibitori della GPIIb/IIIa era di 25 h prima dell'ingresso in sala di emodinamica[8].

È rilevante notare come il vantaggio in termini di sanguinamenti rilevato nel braccio bivalirudina a 30 giorni non esiti in un beneficio clinico tangibile ad 1 anno. In altri termini, se la prevenzione degli episodi emorragici intraospedalieri rimane un obiettivo da perseguire nella misura in cui essi condizionano una prognosi avversa a lungo termine[9,10], rimane da spiegare il perché il beneficio precoce in termini di sanguinamenti nel braccio bivalirudina non si traduca in un beneficio tardivo nello studio. Al contrario, l'eccesso numerico di eventi ischemici osservato a 30 giorni nel braccio bivalirudina si mantiene sostanzialmente inalterato ad 1 anno[6]. Ciò è verosimilmente spiegabile considerando che, in base ai criteri ACUITY, vengono codificati come sanguinamenti maggiori anche eventi avversi di dubbia entità, quali un ematoma femorale di soli 5 cm di diametro o la trasfusione di una singola sacca di globuli rossi concentrati a prescindere dal calo emoglobinico. Tali endpoint sono di dubbia importanza clinica e, soprattutto nell'ambito di uno studio in aperto come l'ACUITY, introducono la possibilità di pericolosi "bias". Tanto più che riclassificando i sanguinamenti maggiori secondo i più validati criteri TIMI, la bivalirudina in monoterapia farebbe risparmiare 4 eventi emorragici al prezzo di un eccesso di 3 eventi ischemici rispetto al trattamento UFH+inibitore della GPIIb/IIIa.

Sebbene non sia stata dimostrata da un punto di vista formale la presenza di interazione statistica per nessuno dei sottogruppi esaminati, ad 1 anno si confermano le tendenze ad un eccesso di eventi ischemici nel braccio bivalirudina in gran parte dei sottogruppi a più elevato rischio: pazienti con disfunzione renale, con elevazione degli enzimi miocardiospecifici o con de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

viazione del tratto ST all'ECG, pazienti trattati con angioplastica coronarica e per coloro i quali non avevano ricevuto un adeguato pretrattamento con clopidogrel[6]. Interessante notare inoltre come si sia verificato un eccesso numerico di eventi ischemici nel braccio bivalirudina proprio nei pazienti trattati al di fuori degli Stati Uniti[6]. Sebbene non conclusiva, l'analisi dei sottogruppi enfatizza ancora una volta come la bivalirudina in monoterapia non possa essere considerata il farmaco ideale per i pazienti con sindrome coronarica acuta in quanto:

• ciò che si guadagna in termini di sanguinamenti dal trattamento rispetto ad UFH+inibitore della GPIIb/IIIa viene in larga misura compensato da un eccesso di eventi ischemici, tanto più eclatante tanto più il paziente è ad alto rischio. L'utilizzo dell'approccio arterioso radiale al posto della via femorale condurrebbe ad un vantaggio in termini di eventi emorragici ben più spiccato dell'uso della bivalirudina senza per questo esporre il paziente ad un incrementato rischio ischemico[11];

• è strettamente necessario associare la bivalirudina in monoterapia ad un adeguato pretrattamento con clopidogrel per evitare di esporre a rischio ischemico incrementale i pazienti più critici. Tale dato è stato recentemente confermato anche dallo studio PROTECT-TIMI-30[12].

Infine, è utile sottolineare due ulteriori aspetti metodologici dello studio su cui riflettere:

• i pazienti randomizzati a ricevere inibitori della GPIIb/IIIa in associazione ad UFH potevano essere indifferentemente trattati anche con LMWH. Dai dati dello studio SYNERGY emerge chiaramente come l'associazione LMWH+inibitore della GPIIb/IIIa esponga ad un maggior rischio di sanguinamento rispetto all'associazione UFH+inibitore della GPIIb/IIIa, specialmente nei pazienti che subiscono il "cross-over" tra le due forme di eparina[13]. Ciò autorizza a speculare che l'incidenza dei sanguinamenti maggiori e minori possa essere stato artificialmente incrementato nel braccio controllo rispetto a bivalirudina in monoterapia;

• il protocollo rendeva libero l'uso di uno qualunque dei tre inibitori della GPIIb/IIIa commercialmente disponibili, abciximab, tirofiban e eptifibatide, sia nel braccio precoce ("upstream") che tardivo ("downstream"). Dalla letteratura attualmente disponibile si evince chiaramente come le tre molecole non siano intercambiabili e che considerare l'effetto degli inibitori della GPIIb/IIIa nei singoli studi un effetto di classe sia ampiamente discutibile.

Pertanto, anche alla luce di queste ultime considerazioni è ipotizzabile che né per il profilo di sicurezza né per l'efficacia antischemica il braccio inibitori della GPIIb/IIIa nello studio ACUITY fosse da considerarsi il reale "gold standard" con cui la bivalirudina in monoterapia avrebbe dovuto confrontarsi.

Quali sono quindi i messaggi veicolati dallo studio ACUITY?

Per quanto i risultati siano ampiamente discutibili, lo studio ACUITY porta tuttavia alla "coscienza" cardiologica internazionale il problema del profilo di sicurezza degli antitrombotici. Nella misura in cui il sanguinamento legato all'uso della terapia antitrombotica possa esercitare un effetto prognostico avverso almeno pari all'evento ischemico che con la terapia si vorrebbe evitare[9,10], diventa prioritario individualizzare l'intensità della terapia antischemica sul singolo paziente. Astenersi dall'implementare una potente attività di antiaggregazione per ottimizzare il profilo di sicurezza *(un passo avanti)* non paga, come insegna l'ACUITY, poiché specularmente espone il paziente ad un incrementato rischio ischemico *(due passi indietro)*. Occorre al contrario tradurre i risultati degli studi di popolazione al singolo paziente. Occorre che il clinico ottimizzi la dose dei farmaci in base alla reale capacità del paziente di metabolizzarli/espellerli[14]. Ma occorre soprattutto fornire al clinico strumenti nuovi per stratificare non solo il rischio ischemico ma anche quello emorragico.

Il trattamento antitrombotico del futuro sarà quello che a parità di efficacia antischemica saprà conferire il miglior profilo di sicurezza. Farmaci nuovi o individuazione di "target" terapeutici individualizzati? La ricerca continua.

Bibliografia

1. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. Circulation 1998; 97: 251-6.
2. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. Circulation 1999; 100: 2049-53.
3. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, et al, on behalf of the REPLACE-1 Investigators. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). Am J Cardiol 2004; 93: 1092-6.
4. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al, on behalf of the REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2003; 289: 853-63.
5. 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.
6. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al, on behalf of 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.
7. McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials: a systematic review. JAMA 2003; 289: 2545-53.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, on behalf of 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.
9. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.220.71.88 Sat, 12 Oct 2024, 07:10:01

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.
10. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 809-16.
11. 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.
12. Valgimigli M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P. Clinical implications of the PROTECT-TIMI-30 trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 729-31.
13. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, et al, on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1346-54.
14. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al, on behalf of the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005; 294: 3108-16.