

Gli inibitori delle GP IIb/IIIa nella terapia interventistica dell'IMA: lezioni dai grandi trials

Alessandro Ferraro

Introduzione

La gestione delle sindromi coronariche acute ha subito negli ultimi anni sostanziali cambiamenti supportati dall'introduzione di nuove tecniche terapeutiche meccaniche e farmacologiche. Queste hanno il fine ultimo e comune di ripristinare il più precocemente una ottimale perfusione miocardica e di mantenerla nel tempo. La dimostrazione che una precoce ripresa del flusso in una arteria coronaria occlusa che sottende ad un infarto miocardico acuto può determinare il salvataggio di miocardio ed aumentare la sopravvivenza ha cambiato l'approccio terapeutico all'occlusione coronarica acuta con sopraslivellamento di ST. In molti centri infatti la strategia riperfusiva di scelta nei pazienti con infarto miocardico acuto si è spostata dalla trombolisi alla PTCA primaria per i

dimostrati effetti benefici di quest'ultima sulla sopravvivenza, sulle recidive ischemiche (ischemia residua, reinfarto) e sulle complicanze emorragiche. Nonostante questi indiscutibili vantaggi rimangono delle zone buie riguardo i tempi di riperfusione ed i sottogruppi di pazienti in cui per motivi differenti non si riesce a ripristinare un flusso adeguato (TIMI III) tale da garantire l'avvenuta riperfusione ed i vantaggi ad essa associati. Di recente inoltre un numero sempre crescente di evidenze ha indicato che una nuova classe di antiaggreganti piastrinici, gli inibitori del recettore per la GP IIb/IIIa, potrebbe ridurre gli eventi ischemici acuti ed a distanza dopo procedure di rivascularizzazione percutanea elettive ed in urgenza (Fig. 1).

Trials Randomizzati

Un possibile ulteriore

miglioramento dei risultati immediati ed a distanza della PTCA primaria ha portato gli studiosi del settore a cercare nuovi agenti farmacologici (bloccanti del recettore per la glicoproteina IIb/IIIa) e nuove strategie meccaniche (stenting, trombectomia) in grado di sopperire a questi limiti. E' in quest'ambito, sulla scorta dei risultati di registri osservazionali e di piccoli trials randomizzati, che sono stati organizzati due grandi trials multicentrici: lo studio CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) e lo studio ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long term follow up).

Lo studio CADILLAC è un trial multicentrico, prospettico in cui 2082 paziente sottoposti a PTCA primaria entro 12 ore

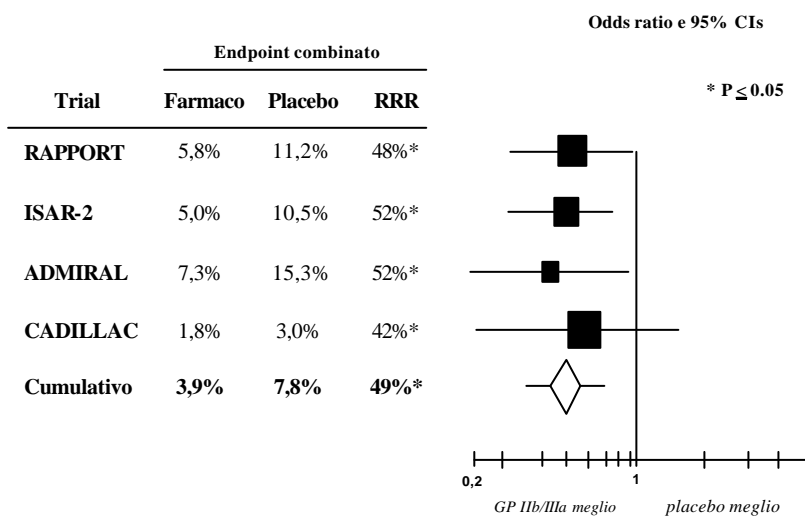


Fig. 1 Studi su Abciximab nell'IMA sopra ST trattato con angioplastica primaria

dall'insorgenza dei sintomi sono stati randomizzati a ricevere uno dei quattro trattamenti: PTCA, PTCA con abciximab, stenting e stenting con abciximab. L'end point primario era costituito dalla combinazione di morte, infarto, stroke, TVR a sei mesi con follow up angiografico a sei mesi e follow up clinico a 12 mesi. Oltre il 90% dei pazienti arruolati erano in classe Killip I. Poco meno del 40% dei pazienti avevano IMA anteriore. Erano esclusi dalla randomizzazione i pazienti in shock. Il tempo medio "door to balloon" era di circa due ore e la somministrazione di abciximab è avvenuta quasi sempre nel laboratorio di emodinamica. Circa il 30% dei pazienti aveva malattia monovasale, il 30% malattia bivasale ed il 5% malattia trivasale.

Dopo la procedura non c'erano differenze significative tra i gruppi riguardo il grado di flusso TIMI III (PTCA 94,6%; PTCA e Abciximab 96,1%; Stenting 93,9%; stenting e Abciximab 96,4%) mentre la TVR era significativamente ridotta nel gruppo stent ma non era modificata dall'aggiunta di abciximab (0,8% stent alone vs 0,2% stent e abciximab). Si rilevava invece una riduzione significativa del tasso di riuclusione con lo stenting rispetto

a PTCA con abciximab (6,2% vs 11,2%), mentre non c'erano differenze significative tra il gruppo stent ed il gruppo stent con abciximab (9,19% vs 8,2%). Non c'erano differenze inoltre nel tasso di restenosi riguardo l'uso di abciximab con un più basso tasso di restenosi nel gruppo stent (22,8% vs 40,7%) rispetto al gruppo PTCA. In entrambi i gruppi è stata trovata una bassa percentuale di complicanze emorragiche.

I risultati del CADILLAC non mostrano benefici aggiuntivi dalla somministrazione di abciximab sulla riuclusione nei pazienti sottoposti a stenting; una minore incidenza di reocclusione è comunque presente nel gruppo stent quando questo veniva confrontato vs PTCA con abciximab. Non c'erano vantaggi aggiuntivi dalla somministrazione di abciximab su TVR e restenosi; una significativa minor incidenza di restenosi è stata comunque trovata nei pazienti del gruppo stent rispetto ai pazienti del gruppo PTCA. Non sono state trovate significative differenze riguardo la funzione ventricolare sinistra nei quattro gruppi analizzati. Gli Autori concludono che l'aggiunta di Abciximab allo stent non conferisce alcun beneficio nei pazienti con IMA sottoposti a riperfusione

meccanica ma che lo stenting è da preferire alla PTCA.

Lo studio ADMIRAL ha randomizzato 300 pazienti con IMA a stenting con o senza somministrazione di Abciximab. Erano inclusi nella randomizzazione i pazienti in shock ed ad alto rischio. Il trial, il cui disegno prevedeva la somministrazione di abciximab quanto più precocemente possibile ed in tutti i casi entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi, ha evidenziato che la precoce somministrazione del farmaco era associata ad una maggior frequenza di flusso TIMI III all'angiografia pre-PTCA (16,8% vs 5,4%; $p < 0.01$). Allo stesso modo il tasso di pervietà dopo PTCA era significativamente maggiore ($P < 0.04$) nel braccio trattato con stent-Abciximab (95,1%) rispetto a stent-placebo (86,7%). Questa differenza si manteneva a 6 mesi. Il maggior tasso di pervietà in acuto si traduceva in un minor grado di disfunzione ventricolare sinistra nel gruppo Abciximab a 24 ore e 6 mesi ed in un significativo miglioramento dell'outcome clinico tardivo. In ultimo l'incidenza dell'end point primario (morte, infarto, TVR) a sei mesi era ridotta del 53% nel gruppo Abciximab vs placebo (15,9% vs 7,4%; $p < 0.021$) (Fig. 2). Un lieve

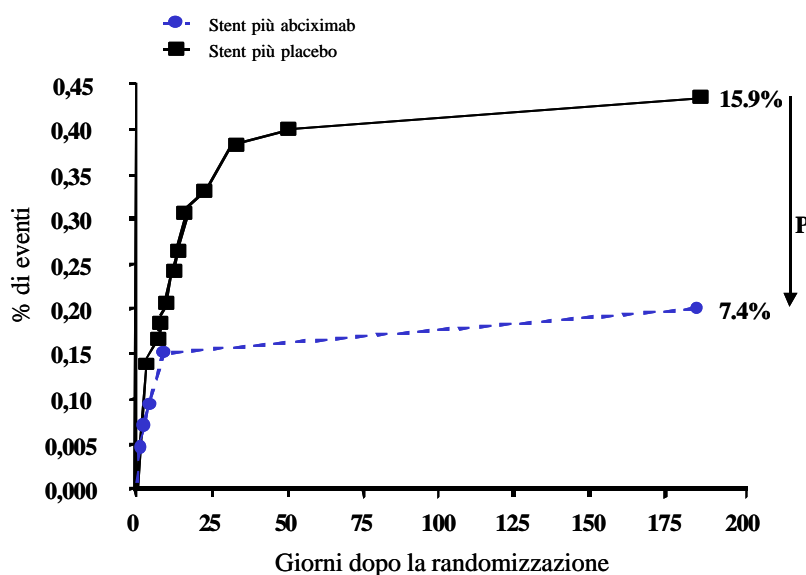


Fig. 2 - ADMIRAL: Morte/IM/TVR a 6 mesi

Flusso TIMI Pre-PTCA	PAMI (N = 900)		Brodie (N = 1348)	
	0-1	2-3	0-1	2-3
PTCA % di successo	90	98	93	97
FE VSx (%)	53	57	55	59
Mortalità (%)	6.3	3.4	9.3	5.0

FE VSx = Frazione d'eiezione ventricolare sinistra; PTCA = Angioplastica coronarica; IRA = Arteria correlata con l'infarto.

Fig. 3 - Angioplastica primaria: significato prognostico del flusso pre-PTCA nell'IRA.

aumento delle complicanze emorragiche è stato evidenziato solo per i sanguinamenti minori nel gruppo Stent-Abciximab (6.7% vs 1.3%; $p < 0.02$). L'associazione di stenting-abciximab in questo studio migliorava sensibilmente l'outcome rispetto al gruppo stenting-placebo; da notare comunque che nel gruppo stenting-placebo il tasso di eventi che costituiva l'end-point primario era sorprendentemente alto rispetto ad altri trials.

Analisi Dei Risultati

I risultati in parte contrastanti dei due studi vanno analizzati ed interpretati alla luce di alcune caratteristiche del disegno dei trials. Il tempo di somministrazione di abciximab è un elemento che sembra rivestire un ruolo critico nella ripercuzione precoce e quindi nei risultati immediati ed a distanza. E' presente una chiara relazione tra il tempo di somministrazione del farmaco ed il riscontro di flusso TIMI III all'angiografia pre-PTCA. La somministrazione precoce di Abciximab (in ambulanza o in ogni caso prima di arrivare al laboratorio di emodinamica), come avvenuto nello studio ADMIRAL, potrebbe avere in questo trial un significato

primario sulla "facilitazione" alla PTCA e sulla precoce ripercuzione (pre-PTCA) spiegando gli effetti positivi sulla funzione ventricolare e sull'outcome a sei mesi (Fig. 3). Altri studi che hanno valutato la combinazione degli inibitori del recettore della GP IIb/IIIa con una terapia ripercusiva (SPEED, TIMI 14, GRAPE) hanno sottolineato l'importanza della precocità della somministrazione ed altri due studi (GUSTO V, ASSENT-3) potrebbero definitivamente indicare la precoce somministrazione dell'associazione fibrinolitico/inibitore del recettore della GP IIb/IIIa come terapia iniziale del paziente con IMA da avviare a triage per un'eventuale procedura di rivascularizzazione meccanica.

Un ulteriore punto da sottolineare è che lo studio CADILLAC ha escluso dall'arruolamento i pazienti a più alto rischio. Questo elemento è probabilmente determinante e spiega le poche differenze tra PTCA e stenting in questo gruppo di pazienti con IMA a basso rischio giacché precedenti studi hanno dimostrato che sono soprattutto i pazienti ad alto rischio quelli che si giovano maggiormente della somministrazione degli inibitori del recettore della GP IIb/IIIa e dello stenting.

Nonostante tali limiti sembra comunque evidente un beneficio dell'aggiunta dell'inibitore del recettore della GP IIb/IIIa allo stenting almeno sulla riocclusione, sulla precocità della ripercuzione e sull'outcome tardivo. Vari meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare gli effetti benefici sulla pervietà vasale e sull'outcome a distanza dei pazienti con IMA trattati con l'associazione di stenting e abciximab. Probabilmente il maggior effetto dell'antiaggregante sul trombo neofornato, in cui è prevalente, nelle fasi precoci, la componente piastrinica, e la massiva e permanente inibizione dell'aggregazione piastrinica garantiscono la precoce e persistente pervietà del vaso epicardico. Inoltre la somministrazione di abciximab preserverebbe l'integrità del microcircolo coronarico proteggendolo dall'effetto tossico della embolizzazione distale che si verifica durante ripercuzione. In uno studio di confronto con l'eparina è stato visto che solo abciximab riduceva significativamente la percentuale di slow-flow o di no-flow fenomeni dagli autori attribuiti alla disfunzione del microcircolo coronarico distale secondaria alla embolizzazione di microaggregati

piastrinici. Elemento comune agli studi è il basso tasso di complicanze emorragiche a conferma della sicurezza e della maneggevolezza di abciximab nonché della aumentata familiarità degli operatori con l'utilizzo di questi farmaci.

Conclusioni

Nonostante alcuni elementi contrastanti, gli studi ADMIRAL e CADILLAC, qui rivisti, e almeno altri due studi, STOP-AMI ed ISAR 2, indicano che la combinazione dello stenting con abciximab potrebbe costituire la procedura più efficace e sicura per il trattamento dell'IMA. La selezione dei pazienti da avviare a questa procedura di riperfusione rimane in parte da definire non essendo ancora dimostrati benefici significativi nel sottogruppo di pazienti a basso rischio. Inoltre rimane purtroppo sempre attuale la problematica di rendere disponibile su vasta scala ed in tempi accettabili tale strategia di rivascularizzazione complessa e dispendiosa. Questo problema lascia spazio alla associazione inibitori GP IIb/IIIa-trombolitico a bassa dose che potrebbe costituire il primo step del trattamento dell'infarto miocardico acuto da avviare solo successivamente e dopo precoce stratificazione, ad una procedura di rivascularizzazione meccanica.

Lettere Consigliate

- G. Montalescot et Al.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New Engl. J Med* 2001; Jun; 344 (25): 1937-1942
- G. Montalescot et Al.: Glycoprotein IIb/IIIa receptors and primary stenting in acute myocardial infarction. *Eur Hearth J Supplements* 2001; 3 (Suppl A): A3-A7
- G. Montalescot et Al for the ADMIRAL investigators: Platelet glycoprotein inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2001; 344 n°25; 1895-1903
- G. Santoro, L. Bolognese: Coronary stenting and platelet glycoprotein IIIb/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction. *Am Hearth J* 2001; 141: S26-S35
- T.J. Ryan: Percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep* 2001 Jul; 3 (4): 273-9
- V.G. Kalaria et Al.: Evolution in the practice of primary angioplasty: effect of adjunctive coronary stenting and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on long term outcomes. *Eur Hearth J Supplements* 2001; 3 (Suppl A): A3-A7
- G. Montalescot et Al.: Glycoprotein IIb/IIIa receptors and primary stenting in acute myocardial infarction. *Eur Hearth J Supplements* 2001; 3 (Suppl A): A3-A7
- A. Shomig: Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with -tissue plasmonogen activator in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2000; 343: 385-391
- F.J. Neumann et Al.: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915-921
- G.W. Stone: Stenting and IIIb/IIIa receptor blockade in acute myocardial infarction: an introduction to the CADILLAC trial *Journal of invasive cardiology* 1998; Vol. 10 Suppl. B 36B-48b

**XXXIII CONGRESSO NAZIONALE
DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI CARDIOLOGIA INVASIVA
VERONA, 23-26 OTTOBRE 2002**



Ci vediamo a Verona