

Lo studio CARESS-in-AMI

(G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 585-592)

Background. Nei casi in cui l'angioplastica (PCI) primaria non possa essere eseguita entro 90 min, la trombolisi rappresenta tuttora il trattamento d'elezione per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Tuttavia, resta da definire quale sia il trattamento ottimale dei pazienti dopo terapia trombolitica. A tal fine, pazienti con STEMI ricoverati presso un centro privo di emodinamica sono stati randomizzati a terapia combinata con trombolitico + abciximab seguita da trasferimento immediato per l'esecuzione di PCI o a terapia medica convenzionale seguita da trasferimento per l'esecuzione di PCI di salvataggio.

Metodi. 600 pazienti di età ≤ 75 anni ricoverati presso ospedali della Francia, Italia e Polonia con almeno una caratteristica di alto rischio (esteso sopraslivellamento del tratto ST, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, pregresso infarto miocardico, classe Killip >2 o frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) sono stati trattati con metà dose di reteplase, abciximab, eparina e aspirina e sono stati assegnati a trasferimento immediato per PCI al più vicino centro di emodinamica o a trattamento presso l'ospedale locale con trasferimento solo nei casi di persistente sopraslivellamento del tratto ST o peggioramento del quadro clinico. L'outcome primario era un endpoint composito rappresentato da morte, reinfarto o ischemia refrattaria a 30 giorni. L'analisi dei risultati è stata effettuata secondo la metodologia dell'"intention to treat".

Risultati. Dei 299 pazienti assegnati a PCI immediata, 289 (97.0%) sono stati sottoposti ad angiografia e 255 (85.6%) a PCI. Nel gruppo assegnato alla terapia convenzionale, la PCI di salvataggio è stata eseguita in 91 pazienti (30.3%). L'outcome primario si è verificato in 13 pazienti (4.4%) del gruppo PCI immediata e in 32 pazienti (10.7%) del gruppo terapia convenzionale/PCI di salvataggio (hazard ratio 0.40; IC 95% 0.21-0.76, log rank $p = 0.004$). Emorragie maggiori sono state riscontrate in 10 pazienti del gruppo PCI immediata e in 7 pazienti del gruppo terapia convenzionale/PCI di salvataggio (3.4 vs 2.3%, $p = 0.47$). Episodi ischemici cerebrali si sono verificati in 2 pazienti del gruppo PCI immediata e in 4 pazienti del gruppo terapia convenzionale/PCI di salvataggio (0.7 vs 1.3%, $p = 0.50$).

Conclusioni. Il trasferimento immediato per PCI migliora l'outcome dei pazienti ad alto rischio con STEMI trattati con metà dose di reteplase e abciximab in un centro privo di emodinamica. [Lancet 2008; 371: 559-68]

© 2008 AIM Publishing Srl

Giovanni Melandri ha ricevuto un gettone da parte di Boehringer-Ingelheim e Sanofi-Aventis per relazione a congresso.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe De Luca

Divisione Clinicizzata
di Cardiologia
Ospedale Maggiore
della Carità
Università del Piemonte
Orientale
Corso Mazzini, 18
28100 Novara
E-mail:
giuseppe.deluca@
maggioresp.novara.it

Dr. Giovanni Melandri

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola-
Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
giovanni.melandri@
aosp.bo.it

Prof. Carlo Di Mario

Royal Brompton Hospital
Sydney Street
SW3 6NP Londra, UK
E-mail:
c.dimario@rbht.nhs.uk

Il punto di vista di Giuseppe De Luca, Ettore Casseti, Paolo N. Marino*

L'introduzione delle terapie ripercussive ha contribuito alla rilevante riduzione della mortalità che si è osservata nelle ultime decadi nel trattamento dell'infarto miocardico acuto^{1,2}. L'angioplastica primaria offre indubbi vantaggi rispetto alla terapia trombolitica³, soprattutto in termini di sopravvivenza, grazie sia alla maggiore percentuale di ricanalizzazione ottimale del vaso epicardico, che alla minor incidenza di reinfarto e ictus. Altri vantaggi innegabili sono: 1) l'applicabilità alla quasi totalità dei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST; 2) la possibilità di terapia farmacologica intracoronarica per prevenire o trattare il fenomeno del "no-reflow"; 3) la stratificazione pro-

gnostica del paziente in base al quadro angiografico; 4) la dimissione più precoce del paziente.

Purtroppo, il tempo è il peggior nemico, sia che si ripercussa con la trombolisi, sia che con l'angioplastica primaria⁴. Questo è un punto fondamentale. Difatti, anche se rappresenta la terapia ideale, purtroppo l'angioplastica primaria per motivi geografici e/o logistici non è applicabile a tutti i pazienti entro tempi ragionevoli, con grossi ritardi al trattamento, anche laddove sono presenti network dedicati⁵⁻⁸. Pertanto, negli ultimi anni, si è cercato di pensare ad un modello di ripercussione combinato che prevedesse la ricanalizzazione farmacologica durante il trasporto con l'obiettivo di eliminare ogni possibile ritardo alla riapertura dell'arteria responsabile dell'infarto. Sono stati provati vari cocktail (trombolitico da solo – a dosi piene o ridotte – o associato ad inibitori della glicoproteina IIb/IIIa), ma nessuno degli studi, nonostante i vantaggi in termini di ripercussione preprocedurale, ha

*Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Ospedale Maggiore della Carità, Novara

mostrato purtroppo vantaggi in termini di sopravvivenza, con persino una maggiore incidenza di complicanze emorragiche⁹⁻¹³. Lo studio ASSENT-4⁹ è stato addirittura terminato precocemente per una maggiore incidenza di mortalità osservata nel gruppo facilitazione con dosi piene di tenecteplase. Questi dati erano stati attribuiti ad un effetto protrombotico indotto dal trombolitico, come mostrato dalla più alta incidenza di reinfarto. Si era ipotizzato che un utilizzo di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa avrebbe controbilanciato l'effetto protrombotico del tenecteplase. Purtroppo, lo studio FINESSE¹¹ non ha mostrato benefici dalla terapia di facilitazione (abciximab o combinazione abciximab/metà trombolitico). Insomma, la conclusione di tali studi è che la facilitazione non offre alcun vantaggio e che a dosi piene di trombolitico non deve seguire angioplastica entro le successive ore, almeno che non vi siano chiare indicazioni cliniche (trombolisi fallita).

Interviene a questo punto lo studio CARESS-in-AMI¹³ che, nonostante la sua tempistica (durata dello studio e pubblicazione) apparentemente poco brillante, conserva il suo grosso valore e la valenza dei suoi dati. Anche se il suo obiettivo non era quello di valutare la strategia di facilitazione ma di confrontare due strategie ripersive in pazienti che si presentano a centri privi di emodinamica, la pubblicazione di tale studio è arrivata in realtà al momento giusto, per riequilibrare la bilancia a vantaggio di una strategia (la facilitazione) che, nonostante venisse considerata come un qualcosa di proibitivo, preserva ancora un suo grosso razionale. L'obiettivo del trattamento dell'infarto acuto è quello di ottenere una riperfusione quanto più precoce possibile. Questo può essere ottenuto senza ombra di dubbio soltanto con una terapia farmacologica precoce, ancora meglio se in ambito preospedaliero.

L'elemento positivo dello studio CARESS-in-AMI è stato il tentativo di selezionare pazienti a più alto rischio, dove tale strategia potrebbe realmente offrire dei vantaggi. Difatti, il grosso limite di numerosi studi randomizzati condotti negli ultimi anni deriva dal basso profilo di rischio e quindi dalla bassa mortalità dei pazienti inclusi.

Pertanto, nello studio CARESS-in-AMI i pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST ricoverati entro le 12 h erano considerati eleggibili se avevano almeno una delle seguenti caratteristiche: sopraslivellamento del tratto ST cumulativo >15 mm, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza, precedente infarto miocardico, classe Killip >1 o frazione di eiezione <35%. Rimarchevole l'incidenza di classe Killip >1 in circa il 40-45% dei pazienti.

I vantaggi di un repentino approccio invasivo routinario rispetto ad un'angioplastica di salvataggio, che in accordo con i dati in letteratura nello studio CARESS-in-AMI si è eseguita nel 35% dei pazienti, sono palesati dal fatto che il trattamento invasivo dopo trombolisi inefficace nel gruppo conservativo era ritardato di circa 1.5 h rispetto ai pazienti randomizzati a trattamento in-

vasivo. Questi dati potrebbero spiegare il fatto che la contropulsazione aortica sia stata necessaria in una maggiore percentuale di pazienti sottoposti ad angioplastica di salvataggio rispetto a quelli trattati mediante strategia invasiva.

L'endpoint primario, ovvero l'incidenza combinata di mortalità, reinfarto ed ischemia refrattaria entro 30 giorni dalla randomizzazione, si è mostrato significativamente più basso nel gruppo invasivo rispetto a quello conservativo (4.4 vs 10.7%, $p = 0.004$), senza differenze in termini di complicanze emorragiche maggiori (3.4 vs 2.3%, $p = 0.47$) e di emorragia intracranica (0.7 vs 1.0%, $p = 1.0$). I benefici con la terapia invasiva si sono osservati anche per gli endpoint "hard" come morte e reinfarto, con riduzioni assolute dell'1.7% e 0.7%, che non sono risultate significative per ovvi limiti legati alla dimensione del campione.

Lo studio CARESS-in-AMI fornisce pertanto dati robusti sulla fattibilità e la sicurezza dell'angioplastica coronarica entro le prime ore dalla trombolisi, e pertanto mantiene viva una strategia terapeutica molto importante laddove limiti geografici e/o logistici non consentono una repentina applicazione della riapertura meccanica dell'arteria responsabile dell'infarto.

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. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with acute ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
3. 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.
4. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
5. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2308-20.
6. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 721-8.
7. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007; 116: 729-36.

8. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 2733-41.
9. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569-78.
10. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial - phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1-11.
11. Ellis S, for the FINESSE Investigators The FINESSE Trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). http://spo.escardio.org/CongressPresentations/ESC2007/20070903/1760/ellis_1760_esc2007_slides.pdf (accessed January 9, 2008).
12. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367: 579-88.
13. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al, for the CARESS-in-AMI (Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.

Il punto di vista di Giovanni Melandri*

Lo studio CARESS-in-AMI ha arruolato 600 pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento

*Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bologna

del tratto ST ad alto rischio in ospedali *Spoke* confrontando la trombolisi (metà dose di reteplase associata ad abciximab, con eventuale angioplastica [PCI] di salvataggio) al trasporto per l'esecuzione della PCI primaria (preceduta dallo stesso cocktail farmacologico, secondo un approccio definito "farmaco-invasivo")¹.

Nel braccio "farmaco-invasivo" vi è stata una riduzione significativa dell'endpoint combinato morte/reinfarto/ischemia refrattaria (Tabella 1), attribuibile in buona sostanza alla riduzione dell'ischemia refrattaria, ma non della morte, del reinfarto o dell'ictus.

Vi era la necessità di questo studio? Certamente sì! È problema quotidiano dei centri *Spoke* decidere il percorso dei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST ad alto rischio (inclusi quelli definiti nello studio CARESS-in-AMI). I dati forniscono una risposta concreta a questa esigenza? Purtroppo temo di no, anche se lo studio è estremamente interessante dal momento che emergono comunque utili informazioni scientifiche.

Quali sono i motivi per cui CARESS-in-AMI non offre una risposta definitiva? A mio parere vi sono limiti di natura concettuale e limiti metodologici.

I "contro" allo studio CARESS-in-AMI

- La scelta farmacologica (metà dose di reteplase associata ad abciximab) è assai poco razionale.

Il trombolitico esercita di per sé un potente effetto disaggregante che tende a disperdere le piastrine dopo che si sono aggregate (Figura 1)². Il fenomeno è attribuibile alla plasmina che digerisce le proteine adesive che fungono da ponte fra i recettori IIb/IIIa, il cui blocco risulta pertanto largamente inutile, come puntualmente dimostrato dallo studio GUSTO V³. Evidenti effetti antiplastrinici sono riportati per tenecteplase, ed anzi essi sono di grado maggiore rispetto a quelli osservati con attivatore tissutale del plasminogeno⁴. Inol-

Tabella 1. Principali studi in cui si è fatto precedere un trombolitico (TBL) all'angioplastica (PCI) in pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST.

Studio	N. pazienti	Intervallo TBL-PCI	Endpoint	TBL + PCI (%)	Controllo (%)	OR (LC 95%)
CARESS-in-AMI ¹ (TBL+Abx+PCI vs TBL)	600	135 min	Morte/reinfarto/ischemia refrattaria (30 giorni)*	4.4	10.7	0.40 (0.21-0.76)
			Morte	3.0	4.7	0.64 (0.28-1.46)
			Reinfarto	1.3	4.0	0.67 (0.20-2.22)
			Ischemia refrattaria	0.3	4.0	0.32 (0.11-0.96)
ASSENT-4 ⁶ (TBL+PCI vs PCI)	1667	104 min	Morte/scompenso cardiaco/shock (90 giorni)*	19.0	13.0	1.39 (1.11-1.74)
			Morte	7.0	5.0	1.38 (0.91-2.09)
			Scompenso cardiaco	12.0	9.0	1.35 (0.98-1.86)
			Shock	6.0	5.0	1.35 (0.88-2.06)
GRACIA-1 ⁸ (TBL+PCI vs TBL)	500	16 h	Morte/reinfarto/rivascolizzazione (12 mesi)*	9.0	21.0	0.44 (0.28-0.70)
			Morte	4.0	6.0	0.55 (0.22-1.36)
			Reinfarto	4.0	6.0	0.60 (0.27-1.36)
			Rivascolarizzazione	4.0	12.0	0.59 (0.33-1.05)

Abx = abciximab; LC = limite di confidenza; OR = odds ratio. *endpoint primario.

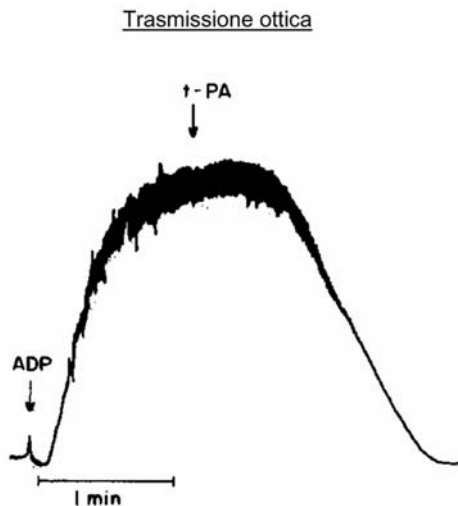


Figura 1. Effetto disaggregante dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) su piastrine aggregate con adenosina difosfato (ADP). Da Loscalzo e Vaughan², modificata.

tre l'efficacia trombolitica di metà dose di reteplase è sicuramente inferiore rispetto a quella della dose intera⁵, cosa che può aver penalizzato maggiormente il braccio trombolisi.

- Il braccio “farmaco-invasivo” in CARESS-in-AMI è in realtà una PCI facilitata che include un trombolitico, cioè una manovra attualmente sconsigliata dalle linee guida.

Infatti l'intervallo mediano di tempo fra inizio del trombolitico ed esecuzione della PCI nel gruppo “farmaco-invasivo” è stato di 135 min, non molto diverso dai 104 min intercorsi fra tenecteplase e PCI facilitata nell'ASSENT-4⁶. Il ritardo massimo accettato in CARESS-in-AMI per effettuare la PCI nel braccio “farmaco-invasivo” è 240 min⁷. Gli autori stessi parlano di “PCI facilitata” in tutto il testo del protocollo pubblicato nel 2004⁷.

Se c'è un aspetto attraente della PCI primaria rispetto alla trombolisi è l'evitare il rischio di emorragia intracranica. È il timore di questa rara ma grave complicanza che in buona sostanza ha penalizzato la trombolisi negli ultimi 10 anni, anche quando in realtà essa è molto efficace, specie nelle prime 3 h, specie in fase preospedaliera.

Fare precedere alla PCI primaria la trombolisi, sia pur dimezzata, ma con abciximab associato, significa esporre il paziente al rischio di emorragia intracranica senza evitare l'onere organizzativo del trasporto in emergenza.

Vi è inoltre motivo di ritenere che il trauma esercitato dalla PCI sulla parete coronarica può divenire incontrollabile con la presenza in circolo del trombolitico, se si realizza emorragia nella parete coronarica ed insorge quindi difficoltà a mantenere aperto il vaso.

Come si può osservare nella Tabella 1, vi è sì un vantaggio complessivo nel braccio “farmaco-invasivo” di CARESS-in-AMI, rispetto alla trombolisi (con PCI

di salvataggio), ma ci si può e deve domandare se, dati i tempi di trasporto, non fosse più giusto procedere direttamente con PCI primaria, strategia che in ASSENT-4 è risultata vincente rispetto alla PCI facilitata.

Se proprio si vogliono valorizzare i risultati dello studio CARESS-in-AMI, allora non si può non notare che benefici quantitativamente analoghi sono stati osservati anche in GRACIA-1⁸, in cui peraltro nel braccio “farmaco-invasivo” il ricorso alla PCI avveniva con maggior calma (mediamente 16 h). Sembrano dettagli di poco conto, ma sottendono un impegno organizzativo ben diverso, sia per i centri *Spoke* che per gli *Hub*.

- Il difetto principale di CARESS-in-AMI è la conduzione del trial, realizzata secondo standard scientifici non più attuali.

Programmare uno studio di 1800 pazienti⁷ ed interromperlo dopo quasi 5 anni per la lentezza dell'arruolamento, quando ne sono stati arruolati 600 (e quando la prima analisi *ad interim* era stata pianificata a 950 casi) rappresenta un “bias” formidabile. Intendiamoci: non c'è nulla di male ad interrompere un trial per inutilità, quando cioè, in base all'analisi *ad interim*, si pensa di perdere tempo e danaro. Addirittura l'interruzione è d'obbligo se c'è il dubbio di un potenziale danno da parte del nuovo trattamento. Ma è assolutamente scorretto ed inaccettabile valorizzare un eventuale risultato positivo che può essere totalmente dovuto al caso⁹. Ciò è tanto più vero se il risultato positivo deriva in buona sostanza dalla riduzione di eventi, quale l'ischemia refrattaria (Tabella 1), che risentono della natura non in doppio cieco dello studio.

I 600 pazienti sono stati arruolati in 41 centri *Spoke* di Francia, Italia e Polonia, nell'arco di quasi 5 anni. Ciò significa che mediamente ogni centro *Spoke* ha arruolato circa 3 pazienti all'anno. Che porzione di tutti gli infarti miocardici con sopraslivellamento del tratto ST era eleggibile al trial? Quanti pazienti eleggibili non sono stati arruolati e perché? Non vi sono risposte certe; si può solo ipotizzare un mix di motivi: preferenza comunque per la PCI primaria, timore di emorragia maggiore con l'impiego di un cocktail (reteplase + abciximab) che non aveva dato risultato favorevole nel GUSTO V, scarsa consuetudine dei centri *Spoke* ad arruolare pazienti in un contesto governato in primo luogo dalla rapidità di intervento. Quale può essere la “validità esterna”¹⁰, nel mondo reale, di un trial del genere? L'assenza di validità esterna sottrae autorevolezza ai risultati, indipendentemente dall'autorità di chi li valuta.

Modernamente un trial, per essere accettabile, deve essere registrato prima di arruolare pazienti¹¹. CARESS-in-AMI è stato registrato in corso d'opera, dopo che era stato modificato il “sample size” e cioè dopo che erano stati arruolati molti pazienti. Gli autori affermano che in nessun aspetto il protocollo è stato cambiato fra il suo inizio e la sua registrazione. Tuttavia non sappiamo con certezza come siano andate esattamente le cose. Per esempio, fra i criteri di inclusione nel trial, in base al protocollo pubblicato, vi era la frazione di eiezione

ventricolare sinistra che doveva essere $<40\%$ ⁷. Tuttavia nel manoscritto finale viene fatto riferimento ad un valore $\leq 35\%$.

Da tutte le precedenti considerazioni si può intuire come il “pieno accesso ai dati” da parte dell’investigatore principale durante tutto il corso dello studio rappresenti un fardello metodologico indiscutibile nella sua importanza non meno che nella sua esistenza.

- I trattamenti concomitanti hanno penalizzato principalmente il braccio trombolisi.

Tutti i pazienti trattati con PCI nel gruppo “farmaco-invasivo” hanno ricevuto l’associazione aspirina + clopidogrel. Tale associazione è efficace anche nei pazienti sottoposti a trombolisi (studi CLARITY e COMMIT) e il suo utilizzo in questo contesto è approvato anche dalle autorità regolatorie italiane. Purtroppo in CARESS-in-AMI il doppio antiaggregante nel gruppo trombolisi è stato somministrato in una percentuale molto minore di pazienti (57 vs 86%, $p < 0.0001$). Analogamente discutibile è la decisione di raccomandare l’uso di eparina dopo trombolisi per almeno 24 h quando le linee guida raccomandano almeno 48 h. Per non parlare dell’assenza di enoxaparina, la cui superiorità nei pazienti trombolisati è oramai sancita dallo studio EXTRACT-TIMI 25.

Implicazioni

Lo studio CARESS-in-AMI è un po’ troppo leggero, scientificamente parlando, per modificare la pratica clinica corrente. L’intrinseca leggerezza probabilmente è emersa fin da subito agli occhi degli sperimentatori che lo hanno un po’ “snobbato” arruolando pochi casi. Tuttavia, alcuni dati sono interessanti e possono comunque essere valorizzati.

I centri *Spoke* potranno notare con sollievo che comunque la mortalità dei pazienti ad alto rischio descritti in questo studio è soddisfacente anche con la trombolisi (4.7%) e il tasso di ictus totale ed emorragico non è aumentato rispetto a quello osservato nel braccio “farmaco-invasivo”. Questi pazienti pertanto possono essere trattati con trombolisi (ed eventuale PCI di salvataggio). Il risultato principale di CARESS-in-AMI (riduzione degli episodi anginosi) si può comunque realizzare anche con un “timing” di trasporto al centro *Hub* organizzativamente meno impegnativo, quale ad esempio si è dimostrato efficace nello studio GRACIA-1 (in media 16 h dopo la trombolisi).

Bibliografia

1. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al, for the CARESS-in-AMI (Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.

2. Loscalzo J, Vaughan DE. Tissue plasminogen activator promotes platelet disaggregation in plasma. *J Clin Invest* 1987; 79: 1749-55.
3. Topol EJ, for 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.
4. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Effect of tenecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) platelet substudy. *Am Heart J* 2003; 145: 636-42.
5. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation* 1995; 91: 2725-32.
6. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569-78.
7. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, et al. Combined Abciximab Reteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004; 148: 378-85.
8. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al, for the GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-53.
9. Pocock SJ. Current controversies in data monitoring for clinical trials. *Clin Trials* 2006; 3: 513-21.
10. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?”. *Lancet* 2005; 365: 82-93.
11. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351: 1250-1.

Il punto di vista del Principal Investigator, Carlo Di Mario*

Mentre vi è consenso sul trattamento di pazienti con infarto associato a sopraslivellamento del tratto ST che possono raggiungere entro 90 min un centro in grado di eseguire angioplastica primaria, la confusione regna sovrana sul comportamento da seguire nei pazienti che non possono essere indirizzati, per motivi geografici o logistici, prontamente ad un immediato trattamento meccanico con angioplastica. Le linee guida ci suggeriscono la trombolisi e il trasferimento dei pazienti senza segni di riperfusione o con compromissione emodinamica^{1,2}, ma che fare negli altri casi? Vi sono centri che trattano precocemente tutti i pazienti elettivamente con angioplastica, altri che adottano una strategia più

*Royal Brompton Hospital, Londra, UK

tradizionale stratificando i pazienti con test provocativi pre-dimissione. CARESS-in-AMI è uno dei pochi studi che si prefigge di fornire indicazioni in questa zona grigia e speriamo che le linee guida future ne terranno conto per disegnare un quadro più coerente ed esaustivo dell'interazione tra trattamento meccanico e farmacologico nell'infarto acuto³.

Uno dei rilievi più frequentemente rivolti allo studio riguarda il trattamento trombolitico utilizzato^{4,5}. In effetti il trattamento con metà dose di reteplase e abciximab non è raccomandato dalle linee guida sulla trombolisi^{1,2}, ma solo perché non si è dimostrato superiore all'uso di una dose piena di reteplase nell'ampio studio randomizzato GUSTO V⁶. Lo studio ha dimostrato simile mortalità e vantaggi con la terapia combinata limitati all'incidenza di reinfarto e rivascolarizzazione di emergenza, a spese di un modesto incremento di rischio emorragico e ad un disturbante "trend" di alta incidenza di emorragia intracranica nei pazienti >75 anni⁷. Inoltre, nello studio CARESS veniva esplorata una strategia non prevista dalle linee guida, l'uso routinario dell'angioplastica subito dopo trombolisi, e questo ha indotto gli investigatori a preferire una terapia che controbilanciasse l'aumentata aggregazione piastrinica indotta dai trombolitici con la presenza di un potente e rapido antiaggregante piastrinico come l'abciximab raccomandato nelle linee guida per l'angioplastica primaria sulla base di numerosi studi ben riassunti da De Luca et al.⁸ nella loro recente e fondamentale metanalisi. Infatti, vi è assoluta concordanza in letteratura sull'aumentato rischio dell'angioplastica subito dopo litico proprio per l'aumentata aggregabilità piastrinica, mediata *in vivo* dalla presenza di prodotti di degradazione del fibrinogeno e causa del rovinoso aumento di mortalità ed eventi ischemici del più ampio studio di angioplastica precoce dopo il più moderno trombolitico, il teneceplase⁹. L'efficacia del trattamento combinato non può essere messa in discussione da studi che hanno confrontato il reteplase con l'alteplase in assenza di abciximab¹⁰. Al contrario, gli ampi studi angiografici TIMI 14¹¹ e SPEED¹² mostrano che la terapia combinata con metà dose di reteplase ed abciximab è altrettanto efficace del reteplase da solo ed ottiene più rapidamente un flusso TIMI 2 e 3.

Il punto che mi preme sottolineare con forza è la completa falsità della critica adombrata nel commento editoriale comparso su *Lancet*¹³, che mette in discussione la rigorosità metodologica dello studio a causa di una riduzione arbitraria del campione da 1800 pazienti, quale era nel disegno originario¹⁴, a 600 pazienti della presentazione finale, raccogliendo una percentuale infinitesimale, superselezionata dei pazienti arruolati nei numerosi centri partecipanti. Si critica inoltre la mancanza di un disegno in doppio cieco così che eventi come l'ischemia refrattaria potrebbero essere stati influenzati dall'appartenenza all'uno o all'altro gruppo di randomizzazione, il che significherebbe che un non corretto accesso ai dati da parte degli investigatori pos-

sa avere influenzato la decisione di fermare il trial in un momento favorevole coincidente con una significativa differenza tra i due gruppi. La scelta di una popolazione campione di 1800 pazienti era stata un compromesso tra i sostenitori della necessità di focalizzarsi su un endpoint "hard" indiscutibile come la mortalità e gli investigatori più realisti che suggerivano l'uso di un endpoint combinato costituito da eventi clinici avversi comunque rilevanti ed indiscutibili come morte, reinfarto ed ischemia refrattaria, preferita alla più soggettiva "necessità di rivascolarizzazione urgente", difficile da definire in uno studio a singolo cieco. Ne è nata una inusuale selezione di una popolazione campione di 1800 pazienti, con il 95% di potenza statistica, grossolanamente sovradimensionata rispetto a quanto necessitava per dimostrare una superiorità per l'endpoint combinato ma possibilmente sufficiente anche per mostrare una differenza di mortalità. Quando, 5 anni dopo la presentazione del protocollo ai Comitati Etici, era evidente che il reclutamento di 1800 pazienti avrebbe richiesto ancora anni con aggravati organizzativi e di spesa insostenibili, la popolazione campione è stata ridotta a 600 sfruttando quasi solo l'uso di un più normale 80% di potenza statistica, uno standard nella maggioranza dei trial clinici, senza alcun cambiamento di endpoint. Il trial è stato registrato dopo questa rettifica, a metà 2005, 2 anni prima della presentazione dei risultati (ClinicalTrials.gov, numero 00220571) per la ragione che solo allora gli Editori dei principali giornali di medicina clinica (*New England Journal of Medicine* e *Lancet in primis*) hanno concordato sulla necessità di una registrazione preventiva alla pubblicazione¹⁵. Il reclutamento è stato difficile perché, al contrario di ASSENT-4⁹ e FINESSE¹⁶, abbiamo evitato di arruolare una popolazione ibrida, comprendente anche pazienti che si presentavano in centri in grado di eseguire angioplastica primaria o venivano diagnosticati su ambulanze in grado di raggiungere entro 90 min un centro di angioplastica primaria. Noi abbiamo preferito evitare scorciatoie nel reclutamento, focalizzandoci solo su pazienti arruolati in ospedali non in grado di eseguire angioplastica primaria e dove si prevedesse un lungo trasporto verso il centro di angioplastica primaria, a volte con percorsi di più di 100 km su strade di montagna, certamente non centri abituati a partecipare a grandi trial clinici ma perfettamente indicati per fornire la risposta che cercavamo: quali sono i tempi ottimali dell'angioplastica quando l'unica possibilità di rivascolarizzazione immediata è la trombolisi? In molti dei centri originariamente selezionati si è iniziato un programma di angioplastica primaria che ci ha obbligati all'esclusione successiva del centro, altri centri sono stati incantati dalle sirene di studi farmacologici assai meglio ricompensati ma che non hanno poi fornito risultati favorevoli per i limiti del disegno sperimentale. Considerando l'esclusione di buona parte dei centri inizialmente partecipanti in corso d'opera, l'arruolamento non è stato di 2 pazienti per anno per centro ma,

nei centri che hanno tenuto un registro completo dei ricoveri per infarto con sopraslivellamento del tratto ST, di circa il 30% dei pazienti ammessi, percentuale in linea con la necessità di limitare l'arruolamento solo a pazienti ad alto rischio ma senza shock cardiogeno. Il trial, nonostante le limitate risorse di un trial condotto dagli investigatori e non sponsorizzato dall'Industria, ha mantenuto una completa trasparenza cominciando dal mantenere i risultati segreti fino all'ultimo. Le uniche persone che hanno visto i dati suddivisi nei due gruppi di randomizzazione prima del termine dello studio sono stati i membri del Data Safety Monitoring Board. Mi sto ancora chiedendo adesso quale sia stata la ragione della seconda analisi *ad interim* richiesta da questo Comitato dopo aver rivisto i dati dei primi 300 pazienti, ma è chiaro che quando questa analisi è stata ripetuta con i dati dei primi 500 pazienti a fine 2005, vi doveva già essere una differenza significativa. Giustamente, i membri del Comitato si sono guardati bene dal comunicarlo allo Steering Committee perché, verosimilmente, la differenza non era tale da superare i margini di sicurezza preassegnati e non era quindi tale da imporre una interruzione prematura dello studio. Il Comitato presieduto dal Dr. Savonitto, che ha rivisto gli eventi avversi, ha avuto accesso ad ECG, angiografie, cartelle cliniche, cassando come "non eventi avversi" una infinità di rivascolarizzazioni precoci attribuite dagli investigatori ad ischemia refrattaria o reinfarto ma non suffragate dagli stringenti criteri clinici, elettrocardiografici ed enzimatici predefiniti nel protocollo. A distanza di soli 20 giorni dalla presentazione come Hot Clinical Trial a Vienna al Congresso Europeo di Cardiologia non mi era stato fornito dal centro responsabile dell'immissione dei dati e dell'analisi statistica alcun risultato dei due gruppi di randomizzazione, nell'attesa del completamento del follow-up clinico e delle aggiudicazioni di un pugno di pazienti mancanti. Retrospectivamente, sono grato di questa scrupolosità nel mantenere gli investigatori all'oscuro finché non si fosse giunti alla chiusura finale e alla validazione del database.

La migliore prova, tuttavia, che i risultati dello studio CARESS-in-AMI sono validi e richiedono un cambiamento del nostro attuale approccio dopo trombolisi è fornita dalla conferma offerta dalla presentazione dello studio TRANSFER-AMI (<http://clintrialresults.org>). In questo studio di oltre 1000 pazienti è stato usato tenecteplase a dosaggio pieno, clopidogrel 300 mg ed eparina a basso peso molecolare nella metà dei pazienti¹⁷, con un risultato finale, nonostante evidenti differenze in termini di terapia antiaggregante e antitrombotica aggiuntiva, quasi identico a quello osservato nel CARESS: una significativa riduzione dell'endpoint combinato che comprendeva anche scompenso cardiaco e shock cardiogeno entro 30 giorni nel gruppo trattato con angioplastica entro 6 h. Di particolare interesse risulta l'osservazione che nello studio TRANSFER-AMI veniva utilizzato un protocollo molto più aggres-

sivo di quello utilizzato nel CARESS-in-AMI nel braccio conservativo, con un intervallo medio di 18 h tra somministrazione di tenecteplase e angioplastica, senza eguagliare i risultati dell'angioplastica precoce entro 6 h. L'intervallo di 18.6 h è esattamente la mediana dell'intervallo pre-angioplastica nello studio GRACIA-1 che certamente non può essere indicato come modello di angioplastica precoce e forniva vantaggi rispetto a trattamenti ancora più conservativi pressoché esclusivamente limitati alla riduzione della necessità di rivascolarizzazione successiva a 1 anno¹⁸.

I risultati simili dei due studi (CARESS-in-AMI e TRANSFER-AMI), nonostante le diversità di approccio farmacologico e di strategia, ci dicono che è tempo di concentrarsi anche dopo trombolisi sugli aspetti organizzativi del trasferimento precoce, senza perdere tempo prezioso ad attendere segni di mancata riperfusione, ribadendo la necessità di un modello *Hub-and-Spoke* integrato con il servizio di ambulanza di emergenza. A questo è affidato un ruolo fondamentale perché deve essere capace di diagnosticare precocemente ed avviare subito ad angioplastica primaria i pazienti con sopraslivellamento del tratto ST che possono essere trattati entro 90 min dal primo intervento medico, di iniziare la trombolisi e portare in centri in grado di eseguire una rapida angioplastica successiva i pazienti che non possono essere trasferiti sicuramente entro questo intervallo, di trasportare con priorità dopo trombolisi i pazienti che si presentano in pronto soccorso di ospedali privi di un servizio di angioplastica¹⁹⁻²². Rimangono sicuramente incertezze su quale sia il miglior trattamento litico e la migliore terapia di accompagnamento antiaggregante e antitrombotica in queste ultime due situazioni, ma non vi è dubbio che ne deve fare parte integrante un'efficace terapia antiplastrinica concomitante. Futuri trial dovranno concentrarsi non sulla strategia di trattamento dopo trombolisi, ormai ovvia dopo CARESS-in-AMI e TRANSFER-AMI, ma sul ruolo di nuovi farmaci^{23,24} per un trattamento mirato in pazienti avviati a successiva angioplastica precoce in grado di unire efficacia e sicurezza nella prevenzione dei sanguinamenti post-angioplastica.

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. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-

- segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
3. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al, on behalf of the CARESS-in AMI (Combined Abciximab RE-teplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction) Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multi-centre trial. *Lancet* 2008; 371: 559-68.
4. Owen D. Letter to the Editor: CARESS-in-AMI trial. *Lancet* 2008, in press.
5. Di Mario C, Piscione F, Gaspardone A, Bolognese L, Steg G. Letter to the Editor: CARESS-in-AMI: a reply. *Lancet* 2008, in press.
6. Topol EJ, for 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.
7. Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM, et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction. Dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 1807-14.
8. 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.
9. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569-78.
10. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation* 1995; 91: 2725-32.
11. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, et al. Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from TIMI 14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1944-53.
12. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2788-94.
13. Danchin N, Armstrong PW. PCI at non-PCI centres: immediate or rescue? *Lancet* 2008; 371: 534-6.
14. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, et al. Combined Abciximab Reteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *Am Heart J* 2004; 148: 378-85.
15. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351: 1250-1.
16. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al, for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205-17.
17. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Rationale and design of the Trial of Routine ANgioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Am Heart J* 2008; 155: 19-25.
18. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al, for the GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-53.
19. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, et al. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2308-20.
20. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, et al. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 721-8.
21. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007; 116: 729-36.
22. Bassand JP, Danchin N, Filippatos G, et al. Implementation of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. A policy statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 2733-41.
23. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al, for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRI-TON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.