

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

Lo studio BRAVE-3

Giuseppe Musumeci¹, Ugo Limbruno²

¹U.S.C. di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Bergamo, ²U.O.S. di Emodinamica, U.O. di Cardiologia, ASL 9, Grosseto

(G Ital Cardiol 2010; 11 (3): 177-181)

Background. È dimostrato che l'abciximab, un inibitore delle glicoproteine IIb/IIIa, migliora l'efficacia degli interventi di angioplastica primaria nei pazienti con infarto miocardico acuto. Tuttavia, non è noto se l'abciximab mantenga i suoi effetti benefici dopo adeguata dose di carico di clopidogrel in pazienti con infarto miocardico acuto associato a soprasslivellamento del tratto ST.

Metodi e risultati. Un totale di 800 pazienti con infarto miocardico acuto associato a soprasslivellamento del tratto ST entro 24h dall'insorgenza dei sintomi, tutti trattati con 600 mg di clopidogrel, sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere abciximab (n = 401) o placebo (n = 399) in unità di terapia intensiva prima di essere indirizzati al laboratorio di emodinamica. L'endpoint primario, costituito dall'area infartuale misurata prima della dimissione tramite tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) con tecnezio-99m sestamibi, era pari a $15.7 \pm 17.2\%$ (media \pm DS) del ventricolo sinistro nel gruppo abciximab e a $16.6 \pm 18.6\%$ nel gruppo placebo ($p = 0.47$). A 30 giorni, il composito di morte, recidiva infartuale, ictus e rivascolarizzazione urgente del vaso colpevole dell'infarto è stato osservato in 20 pazienti del gruppo abciximab (5.0%) e in 15 pazienti del gruppo placebo (3.8%) (rischio relativo 1.3, intervallo di confidenza 95% 0.7-2.6, $p = 0.40$). Complicanze emorragiche maggiori si sono verificate in 7 pazienti per ciascun gruppo (1.8%).

Conclusioni. La somministrazione "upstream" di abciximab non è associata a una riduzione dell'area infartuale in pazienti con infarto miocardico acuto entro 24h dall'insorgenza dei sintomi che ricevono 600 mg di clopidogrel. [Circulation 2009; 119: 1933-40]

© 2010 AIM Publishing Srl

Ugo Limbruno è stato consultant Iroko nel 2008 e consultant Glaxo nel 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Musumeci

U.S.C. di Cardiologia
Dipartimento
Cardiovascolare
Ospedali Riuniti
Largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
E-mail:
giuseppe.musumeci@gmail.com

Dr. Ugo Limbruno

U.O.S. Emodinamica
U.O. Cardiologia
Ospedale
della Misericordia
ASL 9
58100 Grosseto
E-mail: ulimbru@tin.it

Il punto di vista di Giuseppe Musumeci

Lo studio BRAVE-3 ha evidenziato come, in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria in corso di infarto miocardico acuto pretrattati con 600 mg di clopidogrel, l'aggiunta di abciximab durante la procedura non riduce l'estensione dell'infarto valutata alla scintigrafia e non si associa ad una riduzione degli eventi avversi a 30 giorni. Questo studio ha arruolato 800 pazienti con infarto miocardico acuto associato a soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) con sintomi insorti nelle ultime 24h; i pazienti pretrattati con un carico di 600 mg di clopidogrel sono stati randomizzati a trattamento con abciximab o placebo prima di essere sottoposti ad angioplastica primaria¹. I criteri di esclusione dello studio sono stati molto restrittivi (ad es. storia di ictus negli ultimi 3 mesi, sanguinamenti in atto o diatesi emorragiche, traumi o interventi chirurgici maggiori nell'ultimo mese, terapia con anticoagulanti orali negli ultimi 7 giorni, emoglobina <10 g/dl, ematocrito $<34\%$, piastrine $<100 \times 10^9/l$ o $>600 \times 10^9/l$, shock cardiogeno, età >80 anni) ed hanno determinato la selezione di una casistica non ad alto rischio trombotico e con basso rischio di sanguinamenti.

L'endpoint primario dello studio era l'estensione dell'infarto valutata con la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo con tecnezio-99m sestamibi a 5-10 giorni dalla randomizzazione; l'analisi dei dati scintigrafici non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi di trattamento in termini di estensione dell'infarto ($15.7 \pm 17.2\%$ nel gruppo trattato con abciximab e $16.6 \pm 18.6\%$ nel gruppo di controllo; $p = 0.47$).

Anche l'analisi per sottogruppi (età, sesso, sede dell'infarto, storia di infarto pregresso, intervallo di tempo tra insorgenza dei sintomi e ospedalizzazione, intervallo di tempo tra carico di clopidogrel ed angioplastica primaria e tra somministrazione di altri farmaci ed angioplastica primaria) non ha evidenziato differenze significative in termini di endpoint primario tra pazienti trattati con e senza abciximab.

L'endpoint secondario prendeva in considerazione gli eventi avversi cardiovascolari (morte, infarto, ictus e rivascolarizzazione urgente del vaso relato all'infarto) a 30 giorni ed anche in questo caso non sono emerse differenze significative tra i due gruppi di trattamento (5% nel gruppo abciximab e 3.8% nel gruppo di controllo; $p = 0.40$).

Soltanto un paziente nel gruppo trattato con abciximab (0.3%) e 3 nel gruppo placebo (0.8%) hanno presentato trombosi dello stent. Sei pazienti del gruppo trattato con abciximab (0.6%) hanno sperimentato trombocitopenia severa, evento che non si è verificato in nessun paziente del gruppo di controllo. Infine, i pazienti trattati con abciximab hanno presentato un lieve incremento dei sanguinamenti minori senza differenze significative in termini di sanguinamenti maggiori e di trasfusioni.

Questo studio sembra quindi dimostrare la non utilità della terapia sistematica con inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) nei pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria pretrattati con 600 mg di clopidogrel.

I dati di questo studio sono apparentemente sorprendenti, visto che le linee guida sia europee che americane raccomandano l'utilizzo degli inibitori delle GPIIb/IIIa ed in particolare dell'abciximab in associazione all'angioplastica primaria, sulla base di numerosi dati in letteratura. In realtà, il rapporto rischi/benefici della terapia con inibitori delle GPIIb/IIIa non è così ben definito nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria. Il loro impiego, se da un lato ridurrebbe le complicanze trombotiche della procedura meccanica, dall'altro si associa inevitabilmente ad un aumento del rischio di sanguinamento e di piastrinopenia².

È vero, infatti, che l'abciximab ha garantito una riduzione di circa il 30% della mortalità ad 1 anno dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria, ma è anche vero che per arrivare a questo dato è stata necessaria una metanalisi di 8 studi che hanno arruolato quasi 4000 pazienti, alcuni dei quali non trattati con duplice terapia antiaggregante per via orale². Peraltro il trial con maggiore numerosità preso in considerazione, il CADILLAC, che ha arruolato 2082 pazienti, ha evidenziato come l'abciximab fosse associato ad un incremento della trombocitopenia (4.2 vs 1.9%; $p = 0.002$) e delle trasfusioni (5.4 vs 3.4%; $p = 0.02$), senza garantire alcun vantaggio in termini di mortalità a breve e a lungo termine e di ripresa contrattile^{3,4}.

Anche i recenti dati dello STEMI Registry polacco, che hanno analizzato 7193 pazienti sottoposti ad angioplastica primaria in Polonia nel 2003, hanno evidenziato come l'impiego degli inibitori delle GPIIb/IIIa non riduce la mortalità di pazienti trattati con 300 mg di clopidogrel⁵.

Probabilmente, la scarsa aderenza alle linee guida evidenziata dai dati della Euro Heart Survey (impiego di inibitori delle GPIIb/IIIa nel 45% dei casi di angioplastica primaria in Europa)⁶ potrebbe indicare un giudizio di parziale scetticismo sull'impiego sistematico di questi farmaci in corso di angioplastica primaria, legato ad una letteratura non del tutto convincente. Peraltro in questa direzione vanno anche le ultime linee guida europee sulla gestione dello STEMI, secondo cui resta ancora da chiarire se l'aggiunta di abciximab all'angioplastica primaria sia capace di garantire ulteriori vantaggi in pazienti trattati in modo ottimale con clopidogrel⁷.

Altro dato recente in letteratura che potrebbe scoraggiare l'uso sistematico di questi farmaci antiplastrinici è fornito dal trial HORIZONS-AMI, studio prospettico, randomizzato ed in aperto, che ha arruolato 3602 pazienti consecutivi con STEMI trattati con angioplastica primaria, randomizzati a terapia standard (eparina non frazionata ed inibitori delle GPIIb/IIIa) o bivalirudina. I risultati di questo trial hanno mostrato come rispetto alla combinazione di epari-

na non frazionata + inibitore delle GPIIb/IIIa, l'impiego della sola bivalirudina riduce del 24% gli eventi clinici avversi e del 40% l'incidenza di sanguinamenti significativi, garantendo inoltre una riduzione della mortalità sia ad 1 mese che ad 1 anno. Tuttavia, al beneficio in termini di sanguinamento si associa un aumento significativo di trombosi acuta dello stent che risulta più alta (1.5 vs 0.3%, $p = 0.0002$) nei pazienti trattati con bivalirudina. Infine, i pazienti trattati con 600 mg di clopidogrel mostrano un'incidenza molto bassa di mortalità a 30 giorni (1.9%), indipendentemente dal trattamento aggiuntivo con bivalirudina o inibitori delle GPIIb/IIIa con una riduzione significativa dell'incidenza di trombosi subacuta nel sottogruppo trattato con bivalirudina^{8,9}. Anche i recenti dati del trial FINESSE non hanno evidenziato vantaggi della somministrazione precoce dell'abciximab in un centro periferico nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria dopo trasferimento a un centro terziario¹⁰. Tali dati legittimano l'idea di riservare la somministrazione dell'abciximab in sala di emodinamica a discrezione del cardiologo interventista, che può scegliere anche sulla base del dato angiografico. Inoltre il concetto che l'inibizione piastrinica con alti dosaggi di farmaci che bloccano la via ADP-mediata dell'aggregazione piastrinica come il clopidogrel possa rendere superfluo l'utilizzo degli inibitori dei recettori GPIIb/IIIa in corso di angioplastica primaria ha generato aspettative crescenti sugli antiaggreganti di nuova generazione ed in particolare cangrelor, AZD6140 e prasugrel. Per quanto riguarda il cangrelor, non sembra esserci un futuro roseo per questo farmaco che è il primo inibitore dell'ADP somministrabile per via endovenosa; infatti i due trial che stavano valutando l'efficacia del cangrelor rispetto al clopidogrel (CHAMPION PCI e PLATFORM) in corso di sindromi coronariche acute sono stati prematuramente interrotti dopo l'*interim* analisi per l'assenza di dati favorevoli al cangrelor rispetto al clopidogrel. L'efficacia dell'AZD6140 è stata valutata nello studio PLATO i cui risultati saranno presentati al prossimo Congresso della Società Europea di Cardiologia. A proposito del prasugrel i dati del sottogruppo STEMI del trial TRITON-TIMI 38 hanno evidenziato come il trattamento con prasugrel vs clopidogrel determina una riduzione del 32% del rischio relativo dell'endpoint combinato morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus a 30 giorni (6.5 vs 9.5%) con persistenza del beneficio a 15 mesi (10 vs 12.4%)¹¹.

Anche questi dati hanno generato, dunque, aspettative favorevoli in termini di possibilità per l'emodinamista di utilizzare gli inibitori delle GPIIb/IIIa come terapia di "bail-out" in associazione alla terapia con eparina non frazionata o bivalirudina in pazienti precaricati con un inibitore dell'ADP per via orale come il clopidogrel a 600 mg o il prasugrel a 60 mg.

È chiaro infatti come gli inibitori delle GPIIb/IIIa, ed in particolare l'abciximab in corso di angioplastica primaria, siano dei farmaci estremamente utili quando il paziente è ad alto rischio trombotico (ad es. diabetici) con quadro coronarografico particolarmente complesso (alto carico trombotico all'angiografia coronarica) o in caso di risultato procedurale subottimale ("slow-flow" o "no-reflow"). Probabilmente, invece, questi farmaci potrebbero risultare superflui in pazienti non ad alto rischio trombotico ed anzi aumentare i rischi periprocedurali dei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (ad es. donne o anziani).

Questi dati quindi andranno interpretati con cautela ed applicati alla pratica clinica tenendo in considerazione le caratteristiche cliniche, angiografiche ed anatomiche del paziente, al fine di decidere quale terapia antitrombotica associare al paziente con STEMI trattato con angioplastica primaria. Da quanto emerso dai dati in letteratura ai quali si sono recentemente aggiunti quelli del BRAVE-3 ed in accordo con le linee guida europee ed americane, risulta sempre più importante un preciso inquadramento clinico del paziente, al fine di identificare precocemente il rischio di sanguinamento oltre quello trombotico.

Attualmente, la strategia più razionale potrebbe essere quella di trattare tutti i pazienti con il clopidogrel 600 mg ed associare poi la terapia standard con eparina non frazionata + inibitore piastrinico GPIIb/IIIa, in special modo l'abciximab se il paziente è ad alto rischio trombotico con quadro coronarografico severo, usare l'eparina non frazionata e l'abciximab in "bail-out" nei pazienti senza alto rischio trombotico (probabilmente la maggior parte dei pazienti che trattiamo quotidianamente) e la bivalirudina con l'abciximab in "bail-out" nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento.

Infine per ridurre i sanguinamenti si è rivelato estremamente utile l'approccio radiale associato a incidenze di complicanze estremamente basse in diverse casistiche. L'utilizzo dell'arteria radiale come via di accesso potrebbe rappresentare quindi la soluzione ideale nei pazienti ad alto rischio trombotico in cui si rende necessaria una terapia antitrombotica particolarmente aggressiva¹²⁻¹⁴.

Bibliografia

1. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al, for the Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933-40.
2. 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.
3. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
4. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, et al, for the CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *Circulation* 2003; 108: 1316-23.
5. Witkowski A, Maciejewski P, Wasek W, et al, on behalf of the STEMI 2003 Registry Collaborators. Influence of different antiplatelet treatment regimens for primary percutaneous coronary intervention on all-cause mortality. *Eur Heart J*, in press.
6. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al, for the European Society of Cardiology. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005; 26: 1169-79.
7. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al, on behalf of the ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
8. 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.
9. Dangas G, Guagliumi G, Witzenbichler B, et al. Impact of clopidogrel loading dose on the safety and effectiveness of bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. The HORIZONS-AMI Trial. <http://clintrialresults.org/Slides/Dangas%20HORIZONS%20subgroup%20clopidogrel%20300%20600%20ACC%203.2008.ppt> [accessed June 18, 2009].
10. 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.
11. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
12. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1269-75.
13. Valsecchi O, Musumeci G, Vassileva A, et al. Safety, feasibility and efficacy of transradial primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2003; 4: 329-34.
14. Casella G, Nobile G, Rubboli A, et al. Angioplastica primaria per via radiale nei pazienti con infarto miocardico acuto: esperienza di un singolo centro ad alto volume [abstract]. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 2-5): 855.

Il punto di vista di Ugo Limbruno

Dal 1998, anno di pubblicazione dello studio RAPPORT, ad oggi il ruolo di abciximab in corso di angioplastica primaria in pazienti con infarto miocardico acuto associato a soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) è stato oggetto di valutazione in numerosi trial randomizzati (RAPPORT, ISAR-2, ADMIRAL, CADILLAC, ACE per citare i più importanti)¹⁻⁵ e, seppur con risultati non sempre concordanti, le successive rivalutazioni metanalitiche di tali dati indicavano complessivamente un beneficio clinico derivante dall'utilizzo del farmaco^{6,7}. Tutti questi studi, di cui il più recente pubblicato nel 2003⁵, furono però realizzati prima che l'utilizzo sistematico della dose di carico di clopidogrel fosse universalmente adottato nella pratica clinica, quindi in condizioni di antiaggregazione basale teoricamente non ottimali. Lo studio BRAVE-3⁸ si propone pertanto di rivalutare l'utilità dell'abciximab nel moderno contesto clinico dello STEMI, in pazienti sistematicamente pretrattati con 600 mg di clopidogrel. L'endpoint primario dello studio, l'area infartuale misurata con tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo, come noto, non è risultato significativamente influenzato dal trattamento con abciximab. Dobbiamo quindi mettere in discussione l'attuale indicazione di classe IIa (evidenza A) delle attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia⁹ e abbandonare "tout court" l'utilizzo di abciximab in corso di angioplastica primaria?

Si ritiene che un'analisi più approfondita dello studio BRAVE-3⁸ induca a valutare con molta cautela i risultati ottenuti prima di adottare conseguenti implementazioni terapeutiche nella pratica clinica. In effetti numerosi aspetti dell'architettura e del protocollo farmacologico del BRAVE-3 possono aver contribuito a non far emergere un eventuale beneficio terapeutico dell'abciximab:

- il calcolo della dimensione del campione statistico in relazione all'endpoint primario è stato basato sull'assunzione che la deviazione standard dell'area infartuale valutata alla SPECT fosse l'82% del valore della media ($16.9 \pm 13.9\%$). In base a tale assunzione gli autori hanno adottato una dimensione del campione di 756 pazienti. In realtà l'area infartuale valutata con metodica SPECT mostra in genere una notevole dispersione dei valori con deviazione standard spesso $>100\%$ del valore della media¹⁰⁻¹². Nello stesso studio BRAVE-3⁸ la deviazione standard dell'area infartuale è poi risultata il 112% del valore della media. Ricalcolando il volume del campione richiesto ipotizzando una deviazione standard pari al 110% della media e mantenendo l'ipotesi di una riduzione del 20% dell'endpoint causata da abciximab (potenza 90%, $\alpha < 0.05$), il campione richiesto per evidenziare una differenza significativa avrebbe dovuto essere di oltre 1270 pazienti;
- l'efficacia di abciximab testata nel BRAVE-3⁸ potrebbe essere stata attenuata dal basso profilo di rischio dei pazienti arruolati: i pazienti con shock cardiogeno o di età >80 anni sono stati esclusi dallo studio (nello studio ADMIRAL³ erano inclusi) e l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) a 30 giorni nel gruppo di controllo degli studi ADMIRAL e ACE era ben 4.2 e 2.9 volte superiore rispetto a quella osservata nel gruppo di controllo dello studio BRAVE-3. Un'analisi metaregressiva dei principali trial randomizzati in pazienti con STEMI ha dimostrato l'esistenza di una correlazione significativa tra profilo di rischio dei pazienti ed entità del beneficio atteso dal trattamento con abciximab, beneficio che varia da un 65% di riduzione di mortalità negli studi con pazienti a più alto rischio al solo 5% degli studi con pazienti a rischio più basso¹³. Poiché i pazienti dello studio BRAVE-3 mostrano un profilo di rischio comparabile, se non inferiore, a quello dei pazienti dello studio CADILLAC⁴ (MACE a 30 giorni per il gruppo di controllo: 3.5 vs 5.5%), applicando la suddetta metaregressione il beneficio clinico atteso dall'utilizzo di abciximab sarebbe $<5\%$ (odds ratio >0.95). Applicando tale valore alla stima della dimensione del campione statistico (riduzione endpoint 5%, deviazione standard 110% del valore della media, potenza 90%, $\alpha < 0.05$) lo studio avrebbe dovuto arruolare oltre 20 000 pazienti per evidenziare un eventuale effetto terapeutico di abciximab;
- il protocollo farmacologico utilizzato desta alcune perplessità. A tutti i pazienti sono state somministrate 60 UI/kg di eparina non frazionata al momento della somministrazione di clopidogrel. Un ulteriore bolo di 70 UI/kg di eparina è stato somministrato al momento della randomizzazione solo ai pazienti assegnati al braccio placebo. Il protocollo non prevedeva il monitoraggio dello stato coagulativo con tempo di coagulazione attivato (ACT) durante la procedura. Come noto, l'eparina ha un tempo di dimezzamento dell'effetto farmacologi-

co relativamente breve, nell'ordine dei 60 min, che oltretutto tende a ridursi ulteriormente con l'utilizzo di bassi dosaggi¹⁴. Poiché l'angioplastica è stata effettuata in media 75 min dopo la somministrazione del primo bolo di eparina è verosimile che molti dei pazienti assegnati al braccio abciximab non abbiano raggiunto adeguati livelli di scagulazione durante la procedura (ACT 200-250 s secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia⁹). Al contrario i pazienti assegnati al braccio placebo hanno ricevuto una dose cumulativa di eparina non frazionata superiore a quella comunemente consigliata (130 UI/kg anziché 100 UI/kg) e quindi probabilmente in grado di indurre una sufficiente anticoagulazione anche a distanza di 45 min (tempo medio intercorrente dalla randomizzazione, momento in cui veniva somministrata la seconda dose di eparina, alla procedura). Pertanto il maggior livello di antiaggregazione offerto ai pazienti trattati con abciximab potrebbe essere stato controbilanciato da un'insufficiente anticoagulazione con conseguente annullamento del beneficio clinico. In effetti desta stupore la sostanziale equivalenza nell'incidenza di ictus, eventi emorragici maggiori e trasfusioni del gruppo abciximab rispetto al controllo (0.3, 1.8 e 3.0 vs 0.3%, 1.8% e 3.3%). Anche il trattamento antiaggregante postprocedura adottato dal protocollo (aspirina 200 mg/die indefinitamente, clopidogrel 150 mg/die per 3 giorni) non corrisponde ed è superiore allo standard comunemente utilizzato nella pratica clinica (aspirina 75-160 mg/die, clopidogrel 75 mg/die)⁹, pertanto l'applicabilità dei risultati di BRAVE-3⁸ nel mondo reale non può essere accettata senza modificare anche l'attuale standard nel trattamento antiaggregante postprocedurale;

- l'inclusione di pazienti fino alla 24^a ora dall'esordio dei sintomi e le dimensioni del campione statistico insufficienti alla valutazione di endpoint clinici costituiscono elementi di debolezza nell'architettura dello studio BRAVE-3.

Un'ultima considerazione alla luce dei dati disponibili in letteratura: il rationale del BRAVE-3 si basa sul presupposto che le precedenti evidenze sull'abciximab nello STEMI debbano essere rivalutate in un contesto clinico attuale, comprensivo della dose di carico di clopidogrel. Tuttavia, sebbene le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia⁹ e la comunità interventistica nel suo complesso abbiano dato per assodata l'utilità della dose da carico di 600 mg di clopidogrel prima dell'esecuzione dell'angioplastica primaria in pazienti con STEMI, evidenze dirette e definitive su tale argomento ad oggi non sono disponibili. È da notare che in uno studio prospettico randomizzato la dose di carico di clopidogrel non è risultata superiore rispetto al trattamento standard con ticlopidina nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria¹⁵. Da un'analisi dei dati del registro CRUSADE si evince che in pazienti con STEMI la somministrazione preprocedurale della dose da carico di clopidogrel non comporta vantaggi rispetto alla sua somministrazione intraprocedurale¹⁶. A suffragare tali evidenze concorre la farmacodinamica di clopidogrel: 600 mg inducono una sufficiente antiaggregazione solo dopo 120 min dalla somministrazione. Nello studio BRAVE-3⁸ il tempo medio intercorso tra la somministrazione di clopidogrel e l'inizio della procedura è stato di 75 min, un intervallo al

termine del quale solo il 50% circa della massima attività antiaggregante indotta da clopidogrel può essere attesa in accordo con i dati dello studio ALBION¹⁷. Non esistono quindi, ad oggi, evidenze tali da ritenere che 600 mg di clopidogrel somministrato solo 75 min prima della procedura possano modificare il contesto clinico del paziente con STEMI in modo sostanziale e tale da non ritenere più valide le evidenze ottenute con abciximab prima dell'utilizzo sistematico preprocedurale del carico di clopidogrel. Stupisce quindi il risultato negativo di BRAVE-3 e stupisce ancor più se si considera per analogia lo studio ISAR-REACT 2, nato con la stessa esigenza del BRAVE-3 ma nel contesto delle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST, il quale ha invece confermato l'efficacia di abciximab in aggiunta ad un ben più adeguato pre-trattamento con clopidogrel¹⁸.

In conclusione si ritiene che i risultati dello studio BRAVE-3 vadano valutati con estrema cautela prima di essere trasferiti alla pratica clinica perché inficiati sia da considerazioni di ordine metodologico che da elementi di discordanza con il restante contesto delle evidenze scientifiche.

Bibliografia

1. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
2. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915-21.
3. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
4. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
5. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879-85.
6. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28: 443-9.
7. Kandzari DE, Hasselblad V, Tchong JE, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004; 147: 457-62.
8. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, et al, for the Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3 (BRAVE-3) Study Investigators. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009; 119: 1933-40.
9. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al, on behalf of the ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
10. Ali A, Cox D, Dib N, et al, for the AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 244-52.
11. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al, for the Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063-72.
12. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al, for the Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 947-54.
13. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Relationship between patient's risk profile and benefits in mortality from adjunctive abciximab to mechanical revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 685-6.
14. Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. A practical approach to cardiac anesthesia. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 498.
15. Parodi G, Sciagrà R, Migliorini A, et al. A randomized trial comparing clopidogrel versus ticlopidine therapy in patients undergoing infarct artery stenting for acute myocardial infarction with abciximab as adjunctive therapy. *Am Heart J* 2005; 150: 220.
16. Alexander D, Mann N, Ou FS, et al. Patterns of upstream antiplatelet therapy use before primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction (from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1335-40.
17. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al, for the ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.
18. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 455-61.