

I nuovi antitrombotici possono influenzare la vostra pratica interventistica?

Marco Valgimigli¹, Stefano De Servi²

¹U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara, ²U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnano (MI)

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2 Suppl 1): 105-135)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Valgimigli

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

Introduzione

Negli ultimi anni, si è assistito ad un incremento delle opzioni terapeutiche farmacologiche nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. Ciò ha portato da un lato ad una crescente possibilità di modulare la terapia antitrombotica alle peculiarità cliniche del singolo paziente, dall'altro ad una crescente confusione su quale combinazione terapeutica attuare.

Concomitantemente, grazie alla commercializzazione di protesi endocoronariche innovative e più performanti, si è anche assistito ad una crescente complessità delle procedure interventistiche percutanee e alla necessità di meglio ottimizzare rispetto al passato il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci antitrombotici adiuvanti. Non ultimo, alla luce della maggior durata delle procedure di rivascolarizzazione coronarica, la necessità di ottenere un'attività antitrombotica prevedibile e stabile nel tempo.

Da queste considerazioni emerge pertanto la necessità di coniugare gli avanzamenti "meccanici" della tecnica interventistica coronarica con quelli farmacologici e l'urgenza che il versante antitrombotico corra di pari passo con quello più prettamente interventistico.

Storicamente, il farmaco principe con cui impedire l'attivazione della coagulazione tramite la via intrinseca innescata dall'introduzione endoarteriosa di "corpi estranei" è stata l'eparina non frazionata. Successivamente, l'importanza dell'attività piastrinica nella genesi delle complicanze ischemiche cardiache fu dimostrata tanto a livello della ricerca di base che dalla ricerca clinica e potenti farmaci antiplastrinici endovenosi od orali hanno via via più conquistato spazio nella gestione del paziente "coronarico" da sottoporre ad interventi di rivascolarizzazione percutanea. La combinazione di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti è certamente la strada maestra da percorrere al fine di ottimizzare il profilo di sicurezza ed ef-

ficacia dell'angioplastica coronarica, tuttavia vi è ampio dibattito su quali debbano essere i singoli agenti farmacologici con cui ottenere tali obiettivi e se la scelta di un anticoagulante debba di converso influenzare quella del/dei farmaco/i antiaggreganti concomitanti e viceversa. Questa messa a punto sui farmaci antitrombotici mira a discutere criticamente le evidenze a favore dell'utilizzo della bivalirudina nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica elettiva o emergente e tenta di prevedere l'impatto che i nuovi farmaci antiaggreganti orali eserciteranno sulle multiple modalità di anticoagulazione oggi disponibili in corso di interventistica percutanea coronarica.

Bivalirudina

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 e dalle eparine a basso peso molecolare 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 eparine a basso peso molecolare, non riproduce né *in vivo* né *in vitro* la blanda azione proaggregante che è stata descritta con l'uso dell'eparina non frazionata¹. Le evidenze certamente più convincenti circa l'uso della bivalirudina in sala di emodinamica emergono dagli studi ACUITY^{2,3} e HORIZONS-AMI⁴.

ACUITY

Lo studio ACUITY complessivamente dimostra che il trattamento dei pazienti con sindrome

coronarica acuta prevalentemente a rischio medio-basso mediante infusione di bivalirudina conduce ad una netta riduzione dei sanguinamenti maggiori a fronte di un apparente minimo e non significativo incremento degli eventi ischemici rispetto alla combinazione di eparina non frazionata ed inibitore della glicoproteina IIb/IIIa. Pertanto, l'endpoint composito netto costituito da morte, infarto, reintervento nel vaso *target* e sanguinamenti maggiori secondo la classificazione ACUITY (il cosiddetto bilancio clinico netto) è complessivamente a favore di bivalirudina. All'analisi dei sottogruppi, tuttavia, è emerso un dato di grande potenziale rilevanza clinica: è stata individuata una interazione significativa tra esposizione alle tienopiridine preangioplastica ed outcome tale per cui nei pazienti non precedentemente esposti alle tienopiridine e trattati con bivalirudina in monoterapia, il bilancio clinico netto non è più a favore di quest'ultima per un eccesso significativo di eventi ischemici che ha finito per controbilanciare il risparmio in sanguinamenti che si ottiene col monofarmaco rispetto alla combinazione di eparina ed inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Questa evidenza ha portato all'attuale incertezza circa l'uso di bivalirudina nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Non vi è dubbio che la prevenzione dei sanguinamenti costituisca un obiettivo di grande rilevanza clinica come dimostrato da numerosi studi che associano in maniera inconfutabile il sanguinamento con un incremento degli episodi avversi cardiovascolari e breve e lungo termine⁵, ma altrettanto associato è l'impatto prognostico dell'ischemia miocardica periprocedurale⁶. Pertanto, quando privilegiare la prevenzione del sanguinamento sull'ischemia in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica?

Un sottogruppo di pazienti di estremo interesse, se non altro perché sempre più rappresentati nella pratica clinica quotidiana, è il paziente anziano. Se guardiamo l'impatto dell'età all'interno dello studio ACUITY osserviamo due fenomeni:

- 1) la riduzione dei sanguinamenti nel braccio bivalirudina è trasversale in tutte le fasce di età analizzate;
- 2) la differenza assoluta di sanguinamenti tra il braccio bi-

valirudina e la combinazione eparina + inibitori della glicoproteina IIb/IIIa è tuttavia strettamente età-dipendente, nel senso che il numero di pazienti da trattare con bivalirudina al fine di prevenire un sanguinamento maggiore è intorno ai 40-50 per età al di sotto dei 75 anni e cala drasticamente a solo 15 nei pazienti ultrasessantacinquenni (Figura 1)⁷.

Pertanto, lo studio ACUITY fornisce utili spunti di riflessione al fine di concentrare l'utilizzo di bivalirudina proprio nei pazienti che più ne beneficiano in termini assoluti, e nei quali l'uso della bivalirudina certamente conduce ad un'ottimizzazione del bilancio clinico netto.

HORIZONS-AMI

Lo studio HORIZONS-AMI di fatto estende, rinforzandoli, i risultati dello studio ACUITY ai pazienti con infarto miocardico associato a soprasslivellamento persistente del tratto ST (STEMI). Nell'ambito di questo studio, i pazienti trattati con bivalirudina non solo mostrano una riduzione dei sanguinamenti maggiori⁴, ma anche un vantaggio di mortalità a 30 giorni che si conferma persistere sino a 2 anni dalla procedura indice. Pertanto, in maniera analoga a ciò che è stato riportato dallo studio OASIS-6⁸, la terapia farmacologica che dimostra una riduzione dei sanguinamenti conduce nell'ambito dello stesso trial ad un vantaggio di mortalità. Dovremmo quindi trattare tutti gli STEMI con bivalirudina?

L'HORIZONS-AMI, al pari dello studio ACUITY, conferma ancora una volta che il sinergismo tra attività anticoagulante ed antiplastrinica è essenziale al fine di ottimizzare l'outcome complessivo dei nostri pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. Nel braccio bivalirudina, infatti, si osserva un incremento altamente significativo della trombosi acuta di stent rispetto alla combinazione eparina + inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Ciò probabilmente non può meravigliare dal momento che ben conosciamo la relativa "lentezza" del clopidogrel a produrre una significativa attività antiaggregante anche dopo somministrazione con alte dosi di carico. Interessante notare ancora una volta come applicando uno score di rischio ai risultati del-

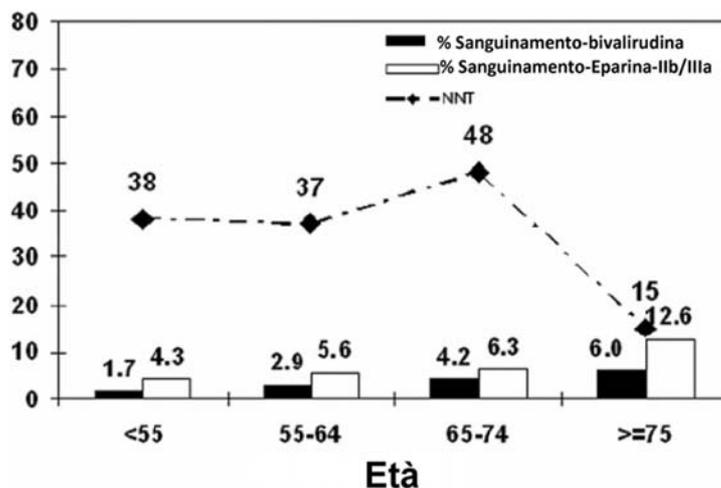


Figura 1. Incidenza di sanguinamenti nello studio ACUITY stratificata in base all'età dei pazienti trattati. NNT indica il numero di pazienti da trattare con bivalirudina al fine di evitare un sanguinamento legato all'uso della combinazione eparina + inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Da Lopes et al.⁷, modificata.

lo studio HORIZONS-AMI, come ad esempio il CADILLAC *risk score* (all'interno del quale vi sono contenute molte variabili che predicono il sanguinamento, tra cui l'età, la funzione renale e l'anemia)⁹, la mortalità ad 1 anno nel braccio bivalirudina non differisce rispetto alla combinazione di eparina + inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nei pazienti a rischio basso o medio, mentre è radicalmente ridotta nei pazienti a rischio alto, i quali rappresentano il 18% della popolazione inclusa nello studio, con un numero di pazienti necessario da trattare ancora una volta molto favorevole ed intorno a 15 (dati non pubblicati, The Medicines Company, data on file) (Figura 2).

Inoltre, l'avvento del prasugrel nella pratica clinica potrebbe ulteriormente ottimizzare il bilancio clinico della bivalirudina specialmente in questo gruppo di pazienti con STEMI ad alto rischio di eventi. Lo studio TRITON-TIMI 38 ha infatti mostrato come la somministrazione di prasugrel alla dose di carico di 60 mg seguita da una dose giornaliera di 10 mg/die mediamente per 15 mesi conduce ad una drammatica riduzione dell'incidenza di trombosi di stent sia precoce che tardiva, sia dopo impianto di stent metallico che stent medicato rispetto al clopidogrel^{10,11}.

Accesso radiale

La scelta dell'accesso arterioso, almeno al pari della scelta del regime antitrombotico, ha un impatto radicale sull'incidenza di sanguinamenti. Diverse metanalisi hanno infatti testimoniato come l'accesso radiale riduca del 70-80% l'incidenza complessiva dei sanguinamenti e come se ci si focalizza sui sanguinamenti legati al sito di accesso arterioso, questi ultimi siano pressoché azzerati dall'uso della scelta radiale rispetto al convenzionale approccio femorale¹². Tuttavia, interessante notare come nell'ambito di una terapia farmacologica che comprenda l'utilizzo sistematico dell'inibitore della glicoproteina IIb/IIIa (abciximab), come nel recente studio ABOARD¹³, nonostante l'approccio radiale sia stato adottato complessivamente nell'85% dei pazienti, l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata sorprendentemente elevata: 4% nel braccio immediato ed addirittura

7% nel braccio tardivo, in larga misura trascinato dai sanguinamenti non legati al sito di accesso arterioso.

Pertanto, sta nascendo un concetto estremamente importante: l'approccio radiale e la scelta di una terapia antitrombotica in grado di prevenire i sanguinamenti non devono essere visti come due scelte mutuamente esclusive, ma due diverse strategie potenzialmente complementari. La prima in grado di minimizzare il sanguinamento dal sito di accesso ma evidentemente neutra nella prevenzione dei sanguinamenti d'organo, la seconda in grado di completare la prima sul sanguinamento non legato al sito di puntura arteriosa.

Una recente metanalisi che ha incluso 17 393 pazienti provenienti dagli studi REPLACE-2, ACUITY e HORIZONS-AMI ha mostrato che il sanguinamento d'organo è complessivamente avvenuto nel 4.8% dei pazienti, rappresentando il 21% di tutti i sanguinamenti osservati ed il 35% di tutti i sanguinamenti TIMI nella popolazione in studio. I siti di sanguinamento più frequenti sono stati il genitourinario ed il gastrointestinale. L'uso di bivalirudina è risultato in una riduzione complessiva del 53% dei sanguinamenti TIMI d'organo con un effetto che è trasversale a tutti i tipi di sanguinamenti (dati non pubblicati, The Medicines Company, data on file) (Figura 3).

Conclusioni

Il trattamento antitrombotico ideale in grado di massimizzare il beneficio clinico netto nei pazienti sottoposti ad angioplastica deve essere frutto di un'accurata analisi dei rischi di sanguinamento e di ischemia nonché di alcune variabili interventistiche chiave, tra cui certamente la scelta del sito di accesso arterioso. La combinazione di farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti è indispensabile a tal fine e l'utilizzo di bivalirudina, specialmente se coniugata ad antiaggreganti piastrinici di ultima generazione, è potenzialmente in grado di garantire una marcata prevenzione dei sanguinamenti locali e d'organo nonché garantire un'adeguata copertura antischimica in tutto lo spettro dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica.

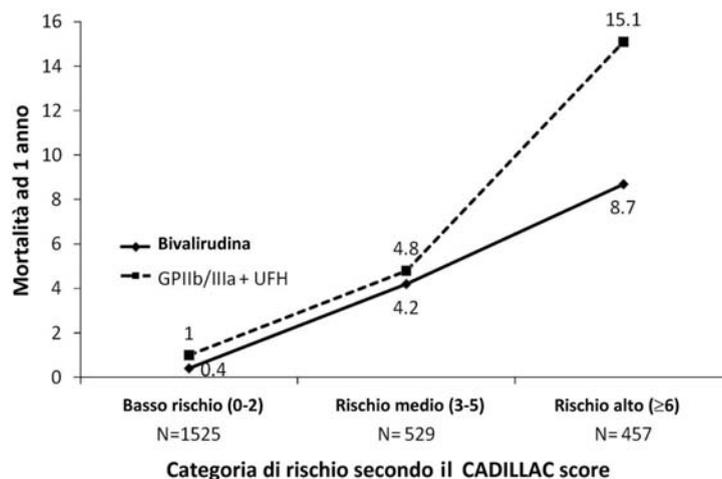


Figura 2. Incidenza di morte ad 1 anno nello studio HORIZONS-AMI in base allo score di rischio CADILLAC. GP = glicoproteina; UFH = eparina non frazionata.

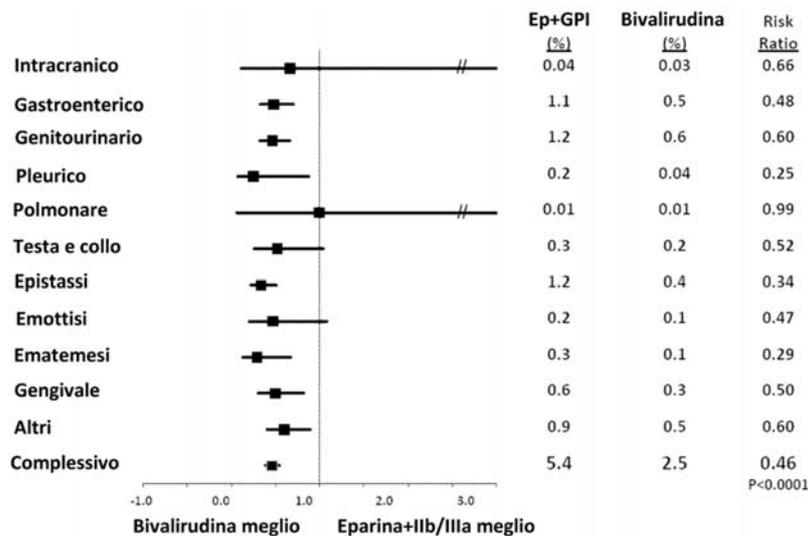


Figura 3. Effetto della bivalirudina sui sanguinamenti non legati al sito di accesso arterioso all'analisi cumulativa degli studi REPLACE-2, ACUITY e HORIZONS-AMI.

Ep = eparina; GPI = inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

Bibliografia

- 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.
- 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.
- 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.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al, on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
- Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 690-7.
- Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al, on behalf of the Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494-8.
- Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1021-30.
- 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.
- Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1397-405.
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, on behalf of the TRITON-TIMI 38 Investigators. 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.
- 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.
- 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.
- Montalescot G, Cayla G, Collet JP, et al, on behalf of the ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 947-54.