

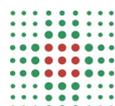
Documento di indirizzo

**Terapia antitrombotica
nelle Sindromi Coronariche Acute
(SCA)**

**A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
della Regione Emilia-Romagna**

Aggiornamento giugno 2019

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare



Gruppo di lavoro multidisciplinare

L. Alberghini - Farmacista AUSL Bologna
G. Boriani - Cardiologo AOU Modena
G. Campo - Cardiologo AOU Ferrara
S. Cappelli - Cardiologo AUSL Modena
G. Casella - Cardiologo AUSL Bologna
M. Cavazza - Medicina d'urgenza AOU Bologna
R. De Palma - Medico, Servizio Assistenza Ospedaliera RER
G. Di Pasquale - Cardiologo AUSL Bologna
D. Imberti - Internista AUSL Piacenza
F. La Vecchia - Cardiologo AUSL Romagna
A. M. Marata - Farmacologo - Servizio Assistenza Territoriale RER
A. Menozzi - Cardiologo AOU Parma
A. Navazio - Cardiologo AUSL Reggio Emilia
F. Ottani - Cardiologo AUSL Romagna
C. Picoco - Centrale operativa 118 AUSL Bologna
L. Rasciti - Internista AUSL Romagna
P. Ruffoni - Internista AOU Ferrara
F. Saia - Cardiologo AOU Bologna
E. Sapigni - Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale RER
S. Tondi - Cardiologo AOU Modena
G. Q. Villani - Cardiologo AUSL Piacenza



© Regione Emilia-Romagna 2019
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna. Documento di indirizzo. Terapia antitrombotica nelle Sindromi Coronariche Acute (SCA). *Direzione Generale Cura della persona, salute e Welfare. Aggiornamento Giugno 2019*

PREMESSA

Le Sindromi Coronariche Acute (SCA) sono determinate, nella maggior parte dei casi, dalla rottura o fissurazione di una placca aterosclerotica e dalla conseguente trombosi endoluminale (persistente o transitoria). Esse rappresentano le manifestazioni cliniche più gravi dell'aterosclerosi per il rischio elevato di eventi cardiaci maggiori e di morte precoce o a distanza.

L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (SCA-STEMI) dovuto generalmente ad una occlusione coronarica completa e persistente è una patologia tempo-dipendente perché solo una rapida ricanalizzazione del vaso e la conseguente riperfusione miocardica possono consentire di ridurre l'estensione del danno infartuale e di migliorare la prognosi.

L'angioplastica primaria ha drammaticamente migliorato la prognosi dell'infarto miocardico acuto consentendo la precoce, persistente ed efficace ricanalizzazione dell'arteria interessata.

Nello STEMI, il concetto "tempo è muscolo" è provato oltre ogni dubbio, così come è stata provata l'efficacia tempo-dipendente delle strategie riperfusivo: questi concetti implicano una forte valenza terapeutica anche per la fase preospedaliera.

La diagnosi di STEMI al momento del primo contatto medico mediante teletrasmissione dell'ECG e il trasporto tempestivo al centro dove potrà essere eseguita una precoce strategia di riperfusione rappresentano i cardini terapeutici sui quali è stata costruita la rete cardiologica regionale (documento PRIMA RER 2003).

Analogamente, anche le SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) ad alto rischio, pur essendo meno tempo dipendenti rispetto allo STEMI, vanno trattate in modo molto aggressivo con trasferimento dai centri Spoke ai centri Hub per l'esecuzione di eventuale coronarografia e possibile rivascolarizzazione entro 24-72 ore dal ricovero. Nei pazienti con SCA-NSTE ad altissimo rischio la rivascolarizzazione deve essere effettuata in tempi molto rapidi, simili a quelli dello STEMI.

Per antagonizzare l'attivazione trombotica spontanea e quella indotta dai materiali utilizzati nelle procedure di angioplastica coronarica e, di conseguenza, coadiuvare le strategie di rivascolarizzazione, facilitare la riperfusione e ridurre le recidive a breve e a lungo termine, sono disponibili molteplici trattamenti a base di farmaci antiaggreganti ed anti-coagulanti.

Questo documento rappresenta l'aggiornamento della versione precedente pubblicata ad Aprile 2018 ed ha lo scopo di valutare le attuali indicazioni ai trattamenti antitrombotici nelle diverse manifestazioni cliniche delle SCA nella fase preospedaliera, in quella ospedaliera e dopo la dimissione alla luce delle più recenti prove di efficacia. Ciò al fine di definire raccomandazioni condivise da implementare in tutta la Regione Emilia Romagna.

Il documento non intende sostituirsi alle linee-guida disponibili, bensì contribuire alla loro implementazione locale nell'ottica di una corretta allocazione delle risorse.

INDICE	Pag.
Premessa	3
Infarto ST elevato (SCA STEMI)	5
Contesto preospedaliero	
- Terapia farmacologica dello STEMI al primo contatto medico	6
- Terapie antalgica e anti-ischemica	7
- Trattamento anti-ischemico in attesa della riperfusione	8
- (ossigeno, beta-bloccanti e nitrati)	
- Terapia antiaggregante orale	9
- (ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	
- Terapia antiaggregante per via endovenosa	10
- (inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa)	
- Terapia anticoagulante	11
- Terapia riperfusiva farmacologica (fibrinolisi)	12
Infarto ST elevato (SCA STEMI)	13
Contesto ospedaliero	
- Terapia anticoagulante	15
- Terapia antiaggregante per via endovenosa	18
- (inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa)	
- Terapia antiaggregante per via orale:	20
- duplice terapia antiaggregante (ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	
- duplice terapia antiaggregante iniziata con ASA + cangrelor per via e.v.	
SCA senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE)	25
Contesto preospedaliero e ospedaliero	
- Infarto miocardico tipo 2	27
- Trattamento antitrombotico	28
- Pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica	32
SCA-STEMI e SCA-NSTE	34
Durata della duplice antiaggregazione (DAPT)	
- Durata della DAPT nei primi 12 mesi	35
- Durata della DAPT oltre il 12° mese	38
Terapia antitrombotica nei pazienti con SCA e concomitante FA	41
- Considerazioni del gruppo di lavoro	43
Allegati	46
- All. 1 Switch tra inibitori orali del recettore P2Y12	47
- All. 2 Gestione clinica dell'allergia all'aspirina	49
- All. 3 La gestione del follow-up dei pazienti con SCA	52
Bibliografia	53

Infarto ST elevato (SCA-STEMI)

Contesto preospedaliero

Terapia farmacologica della SCA-STEMI al primo contatto medico

L'infarto miocardico acuto ST sopra (SCA-STEMI) rimane, nonostante i recenti progressi che riguardano tecniche di intervento, farmaci e rete dell'emergenza, una delle patologie cardiache gravate dalla maggiore mortalità e morbilità [Ibanez 2017]. Per tale motivo nella Regione Emilia Romagna è stata implementata e organizzata la rete dell'infarto miocardico acuto per garantire in modo uniforme un precoce riconoscimento del quadro di STEMI e il suo pronto trattamento, ovvero la centralizzazione verso gli ospedali Hub dotati di emodinamica H24 per eseguire la riperfusione meccanica con angioplastica primaria.

La rete dell'Infarto Miocardico Acuto ha inoltre il compito di fornire un primo trattamento farmacologico dei pazienti con STEMI.

Tale trattamento prevede:

- eventuale trattamento antalgico per il dolore toracico,
- eventuale trattamento anti-ischemico in attesa del trattamento riperfusivo,
- prima somministrazione di farmaci antiaggreganti,
- prima somministrazione di farmaci anticoagulanti,
- somministrazione di terapia riperfusiva farmacologica (quando la riperfusione meccanica non è praticabile).

Raccomandazione 1**Terapia antalgica e anti-ischemica: morfina, ossigeno, beta-bloccanti e nitrati.**

Nei pazienti con diagnosi di STEMI al momento del primo contatto medico deve essere valutata l'opportunità clinica di somministrare un sedativo del dolore (solitamente un analgesico oppioide), un beta-bloccante, ossigenoterapia o un nitroderivato per via sublinguale.

Terapia antalgica

La sedazione del dolore è di fondamentale importanza in quanto, oltre alle ovvie implicazioni etiche, questo sintomo è associato ad un'intensa attivazione simpatica che provoca vasocostrizione, tachicardia, ipertensione, tutti fenomeni negativi nei pazienti con ischemia miocardica acuta. Pertanto la sedazione del dolore deve essere sempre presa in considerazione e individualizzata per tipologia e intensità sul paziente [Ibanez B. 2017]. Quando si rende necessaria una terapia specifica i farmaci più comunemente utilizzati sono gli analgesici oppioidi. Solitamente si predilige la morfina per via endovenosa con boli di 2-5 mg ripetibili fino a quando il dolore è alleviato. Va evitata la somministrazione per via intramuscolare in quanto tale via potrebbe non consentire un assorbimento adeguato in presenza di alterazioni emodinamiche e comunque non sufficientemente rapido. Recenti studi di farmacocinetica e farmacodinamica inoltre, hanno evidenziato una riduzione dell'assorbimento/velocità di assorbimento di clopidogrel, prasugrel e ticagrelor nei pazienti trattati con morfina con conseguente modifica della curva di concentrazione plasmatica ca di tali farmaci e/o dei loro metaboliti. Sembrano esserci inoltre differenze fra i vari farmaci sulla riduzione dell'effetto farmacodinamico [Hoble EL 2014, Parodi G. 2014].

La reale entità di tali modifiche ed il loro significato clinico è in realtà di difficile valutazione. Anche nello studio randomizzato sulla somministrazione pre-ospedaliera di ticagrelor la precoce somministrazione di morfina è emerso come un determinate di peggiore risposta al farmaco ma non ci sono elementi sufficienti per conside-

rare definitive queste osservazioni [Silvain 2016]. Pertanto anche le attuali linee guida continuano a raccomandare, in caso di forte sintomatologia dolorosa, l'uso degli analgesici oppioidi per il controllo del sintomo [Ibanez B. 2017].

Commento critico del gruppo di lavoro

Per quanto riguarda l'uso della morfina il GdL pur considerando che la morfina rientra tra le molteplici variabili in grado di condizionare l'azione farmacologica dei farmaci antiplastrinici orali, riconosce l'importanza di indurre una rapida sedazione del dolore in questi pazienti. Ritiene quindi che l'uso della morfina rimanga indicato quando la sedazione del dolore sia ritenuta clinicamente prioritaria.

Trattamento anti-ischemico in attesa della riperfusione**(ossigeno, beta-bloccanti e nitrati)**

L'ossigenoterapia è indicata nei pazienti con saturazione arteriosa di ossigeno (SaO₂) < 90% [Ibanez B. 2017]. Dal momento che alcune evidenze suggeriscono che l'iperoossia possa aumentare il danno miocardico nei pazienti con infarto non complicato e normale saturazione di ossigeno, l'utilizzo routinario di ossigeno non è raccomandato quando

SaO₂ > 90% [Stub D. 2015]. Un recente studio randomizzato in aperto di oltre 6.000 pazienti condotto in Svezia ha dimostrato che l'uso routinario di ossigeno in pazienti non ipossici con infarto miocardico acuto non comporta alcun beneficio in termini di mortalità [Hofmann R 2017]. Pertanto l'ossigeno te-

rapia deve essere presa in considerazione solo in pazienti con bassa saturazione dell'ossigeno. La somministrazione e.v. di betabloccanti (metoprololo) è stata principalmente studiata in pazienti con STEMI candidati a riperfusione farmacologica (trombolisi). In questi pazienti si è ottenuto un vantaggio in termini di riduzione di aritmie maligne in acuto, ma nessun beneficio a lungo termine [Chatterjee E. 2013].

I dati nei pazienti candidati a riperfusione meccanica (angioplastica primaria) sono ancora meno solidi. In particolare si è provato a dimostrare un beneficio in termini di riduzione del danno da riperfusione, ma solo con esiti surrogati [Ibanez B. 2017]. Dall'analisi di questi studi emerge chiaramente che la somministrazione di metoprololo (5 mg e.v.) non aumenta il rischio di eventi avversi e potrebbe, negli infarti estesi anteriori, essere associata a un modesto beneficio [Ibanez B. 2017].

Per tanto la somministrazione e.v. di metoprololo 5 mg può essere presa in considerazione in pazienti emodinamicamente stabili, soprattutto se con infarto miocardico anteriore e evidente componente adrenergica dominante.

La somministrazione precoce di nitrati non ha mai dimostrato di ridurre gli eventi "hard" in pazienti STEMI e non è associata a nessun vantaggio anche in termini di eventi avversi surrogati [ISIS-4 Collaborative Group 1995]. Pertanto la somministrazione di nitrati deve essere considerata solo per la gestione sintomatica del dolore anginoso (sfruttando la loro azione vasodilatatrice), delle crisi ipertensive e dello scompenso (sfruttando la loro azione ipotensiva) concomitanti al quadro di STEMI.

Commento critico del gruppo di lavoro

L'ossigenazione (2-4 l/min con maschera faciale o cannule nasali) va oggi utilizzata nei pazienti che presentano desaturazione, pertanto il gruppo (GdL) di lavoro ne sconsiglia l'impiego routinario. Nei pazienti con STEMI, in particolare se associato ad ipertensione e tachicardia e in

assenza di segni di insufficienza cardiaca, è ragionevole la somministrazione di betabloccanti (in particolare metoprololo) tramite boli endovenosi. Particolare prudenza è necessaria in caso di infarto a sede inferiore per il rischio di bradicardia e nei pazienti asmatici.

I nitrati non devono essere somministrati indiscriminatamente, ma solo nei soggetti con dolore toracico persistente o ipertensione arteriosa. Sono controindicati nei pazienti con ipotensione, infarto del ventricolo destro o che abbiano assunto nelle ultime 48 ore inibitori della fosfodiesterasi-5.

Raccomandazione 2

Terapia antiaggregante orale.

Il GdL ritiene che in ambito pre-ospedaliero l'unico farmaco antiaggregante che deve essere somministrato prima possibile in tutti i pazienti (salvo controindicazioni assolute da scheda tecnica) è l'aspirina.

Contrariamente non esistono evidenze scientifiche sufficienti per raccomandare la somministrazione di inibitori P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) nella fase di trasporto in ambulanza.

La valutazione clinica in ambiente ospedaliero da parte del cardiologo può consentire una migliore definizione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente e una conseguente più appropriata scelta terapeutica.

Prima somministrazione di farmaci antiaggreganti

Farmaci antiaggreganti orali

(ASA, inibitori del recettore P2Y12)

L'aspirina dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti con STEMI quanto prima [Ibanez B. 2017]. E' dimostrato che l'uso di tale farmaco riduce del 20% gli eventi coronarici maggiori e presenta poche controindicazioni (le principali sono rappresentate da: ipersensibilità vera all'ASA, sanguinamento gastrointestinale in atto, gravi diatesi emocoagulative note o malattia epatica grave). Raramente tale farmaco può provocare broncospasmo nei pazienti asmatici. L'aspirina deve essere somministrata preferibilmente per via endovenosa (acetilsalicilato di lisina: dose media 250 mg, dose minima 75 mg dose massima 500 mg) per ottenere un'inibizione dell'aggregazione piastrinica più rapida e completa [Zeymer U. 2017] oppure in una forma masticabile (priva di rivestimento gastroprotettivo perché quest'ultimo potrebbe rallentare l'assorbimento e di conseguenza l'azione) alla dose di 150-300 mg.

Nei pazienti con STEMI all'aspirina deve essere associato un secondo farmaco antiaggregante, cioè un inibitore del recettore piastrinico P2Y12. Relativamente alla tempistica di somministrazione del secondo antiaggregante non vi sono tuttora evidenze conclusive. Vi è un solo studio randomizzato controllato (studio ATLANTIC) che ha confrontato, in pazienti con

SCA-STEMI indirizzati ad angioplastica primaria, la somministrazione di ticagrelor durante il trasporto con quella all'arrivo in ospedale immediatamente prima della coronarografia [Montalescot G. 2014]. Tale studio non ha mostrato differenze tra le due strategie in termini di esito primario (miglioramento della risoluzione del sopraslivellamento ST o del flusso TIMI preprocedurale) né nell'incidenza di eventi emorragici maggiori o minori. Tra gli esiti secondari si è osservata una significativa riduzione dell'incidenza di trombosi acuta di stent. Due studi osservazionali in cui è stata valutata l'efficacia di clopidogrel, hanno mostrato la superiorità di una strategia di pretrattamento rispetto alla somministrazione periprocedurale, ma tale beneficio non è stato confermato in un piccolo RCT [Koul S. 2011, Dorler J. 2011, Zeymer U. 2012].

Commento critico del gruppo di lavoro

Il GdL ritiene che, sulla base delle evidenze disponibili sul pretrattamento nello STEMI, l'unico farmaco antiaggregante che debba essere somministrato in ambiente preospedaliero è l'aspirina. Il suo rapporto rischio-beneficio è talmente vantaggioso che in ogni paziente con STEMI deve essere il primo presidio farmacologico somministrato. Contrariamente, secondo il GdL, le evidenze disponibili non sono sufficienti per raccomandare la somministrazione routinaria di un inibitore P2Y12 durante il trasporto del paziente in ambulanza.

L'unico studio randomizzato controllato (RCT) che ha valutato l'efficacia del ticagrelor in tale setting non ha prodotto risultati positivi sull'esito primario. Non esistono dati specifici per il prasugrel.

Alla luce di queste considerazioni il GdL concorda che l'approccio più appropriato sia attendere l'arrivo del paziente in ospedale dove il cardiologo che prende in carico lo stesso deciderà quale inibitore P2Y12 prediligere e in quale momento somministrarlo.

Il GdL è comunque concorde nel caldeggiare la somministrazione dell'inibitore P2Y12 al momento della procedura coronarografica e comunque, in base alle procedure concordate a livello locale.

Raccomandazione 3

Terapia antiaggregante per via endovenosa.

Il GdL non ritiene vi sia un'evidenza di beneficio del trattamento upstream con inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa tale da raccomandarne l'utilizzo routinario nel contesto pre-ospedaliero.

Farmaci antiaggreganti per via endovenosa (bloccanti del recettore piastrinico GPIIb/IIIa)

La somministrazione e.v. di farmaci inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa è in grado di determinare una rapida e potente inibizione dell'aggregazione piastrinica [Valgimigli M. 2012]. La somministrazione preospedaliera di abciximab o di tirofiban nei pazienti con STEMI indirizzati ad angioplastica primaria ha dimostrato di indurre una riduzione degli eventi ischemici [Montalescot G. 2004, Van't Hof AV. 2008]. Tuttavia tale strategia di somministrazione "upstream" (cioè prima dell'esecuzione della coronarografia) durante il trasporto in ambulanza, pur mostrando vantaggi nella perfusione dell'arteria occlusa al momento della coronarografia, non ha mostrato benefici aggiuntivi in termini di esiti clinici rispetto all'utilizzo "downstream" (cioè durante l'angioplastica primaria), ma un aumentato rischio di eventi emorragici [Hellis SG. 2008] e pertanto non è raccomandata dalle Linee Guida.

Commento critico del gruppo di lavoro

Il GdL ritiene che la somministrazione "upstream" degli inibitori GPIIb/IIIa durante il trasporto in ambulanza, pur essendo una strategia ampiamente utilizzata in passato in diverse realtà della regione, sulla base delle evidenze oggi disponibili non debba essere praticata, su base routinaria. La somministrazione upstream può essere considerata in pazienti selezionati con STEMI ad alto rischio e nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi, nel caso debbano essere trasferiti per angioplastica primaria da un centro "spoke" non dotato di emodinamica.

Raccomandazione 4 **Terapia anticoagulante.**

Nella fase di trasporto in ambulanza o nei pazienti provenienti dai centri spoke, pur in assenza di evidenze, il GdL ritiene che sia ragionevole somministrare eparina non frazionata (70-100 U/kg, massimo 5.000 U) in bolo endovenoso ai pazienti candidati ad angioplastica primaria. E' consigliabile non somministrare una terapia anticoagulante durante il trasporto nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

Prima somministrazione di farmaci anti-coagulanti

(eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, bivalirudina)

Per quanto non esistano evidenze che l'eparina possa incrementare la pervietà coronarica precoce in corso di STEMI, nemmeno se utilizzata a dosi elevate [Liem A. 2000], né altri anticoagulanti abbiano fornito risultati migliori [Montalescot G. 2011, Rakowski T. 2017], è tuttavia prassi consolidata la somministrazione di tale farmaco durante il trasporto nei pazienti con STEMI. Molteplici RCT hanno studiato il ruolo dei diversi farmaci anticoagulanti (eparina non frazionata vs. eparina a basso peso molecolare vs. bivalirudina), ma questi erano studi finalizzati al trattamento al momento della angioplastica primaria e nelle ore successive. Per una trattazione dettagliata si veda anche pag. 15.

Per questo motivo le linee guida raccomandano la somministrazione della terapia anticoagulante in corso di angioplastica primaria, ma non ne menzionano l'impiego in fase preospedaliera, escluso per i pazienti trattati con riperfusione farmacologica (fibrinolisi).

Commento critico del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro concorda con la prassi di utilizzare come anticoagulante in fase pre-ospedaliera la sola eparina non frazionata (UFH); tale scelta è l'unica in grado di non condizionare ogni eventuale strategia antitrombotica successiva in corso di angioplastica primaria [Stone GW. 2015].

La dose raccomandata è di 70-100 U/kg, la dose massima utilizzabile è pari a 5.000 U [Ibanez B. 2017, Mottillo S. 2017].

E' consigliabile NON somministrare una terapia anticoagulante durante il trasporto nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali.

Raccomandazione 5

Terapia riperfusiva farmacologica: fibrinolisi.

Il GdL è concorde nell'identificare l'angioplastica primaria come 1° scelta di trattamento riperfusivo nella SCA STEMI in Regione Emilia Romagna.

Il GdL considera come opzione la riperfusione farmacologica (fibrinolisi) solo nei casi in cui siano passate non più di 2 ore dall'inizio dei sintomi e si prevede che passeranno più di 120 minuti dal primo contatto medico all'effettiva esecuzione dell'angioplastica primaria.

Questi pazienti devono ricevere un concomitante trattamento con eparina sodica, aspirina e clopidogrel e in ogni caso devono essere centralizzati presso una cardiologia dotata di emodinamica H24.

Terapia riperfusiva farmacologica (trombolisi, fibrinolisi)

Nei casi in cui non è possibile raggiungere un centro "hub", la fibrinolisi, eseguita prima del ricovero ospedaliero, nella fase precoce dell'insorgenza dei sintomi (idealmente entro 2 ore), si è dimostrata superiore rispetto a quella eseguita più tardivamente in ospedale [Morrison LJ. 2000]. Le LG ESC 2017 sullo STEMI la raccomandano quale strategia di riperfusione alternativa qualora l'angioplastica primaria non possa essere eseguita con una tempistica adeguata, vale a dire entro 2 ore dal primo contatto medico all'effettiva esecuzione dell'angioplastica, in pazienti senza controindicazioni al trattamento. Preferenzialmente, la fibrinolisi andrebbe eseguita entro 2 ore dall'inizio dei sintomi. Dopo le 3 ore dall'inizio dei sintomi, l'angioplastica primaria è in generale preferibile anche in caso venga eseguita in un tempo superiore alle due ore, mentre l'efficacia della fibrinolisi diminuisce con il trascorrere del tempo dall'inizio dei sintomi [Ibanez B. 2017].

Commento critico del gruppo di lavoro

Nella Regione Emilia-Romagna è stata scelta l'angioplastica primaria come strategia di riperfusione nello STEMI. La maggior parte del territorio regionale è coperto da centri H24 in grado di garantire, entro 120 minuti dal primo contatto medico l'angioplastica primaria anche grazie all'enorme sviluppo della rete dell'Infarto Miocardico Acuto e la sinergia con i servizi territoriali di gestione dell'emergenza. Tuttavia nelle aree più remote o disagiate o in presenza di condizioni climatiche avverse, quando i tempi di

trasporto al centro Hub siano prevedibilmente superiori a 120 minuti, è auspicabile l'esecuzione della fibrinolisi in ambulanza o nel PS dell'ospedale periferico se la sintomatologia è comparsa da non più di 2 ore in soggetti di età <75 anni e con valori pressori ben controllati. In ogni caso, senza attendere il risultato della fibrinolisi, il paziente deve essere comunque trasportato ad un centro Hub per eseguire la coronarografia e, in caso di mancata riperfusione, un'angioplastica rescue.

I pazienti trattati con fibrinolisi dovranno ricevere un bolo di eparina non frazionata (60 U/kg max. 4.000 U, seguite dall'infusione di 12 U/kg max. 1.000 U/ora per 24-48 ore), aspirina e clopidogrel (dose carico di 300 mg seguita da 75 mg/die).

Ogni singola realtà dovrà decidere se e quando dotare le proprie ambulanze di un trattamento fibrinolitico; la scelta del farmaco potrà avvenire anche considerando il tipo di fibrinolitico disponibile per altre indicazioni nei prontuari terapeutici locali.

Infarto ST elevato (SCA-STEMI)

Contesto ospedaliero

Terapia farmacologica della SCA- STEMI nel contesto ospedaliero

La gestione ospedaliera della terapia antitrombotica nei pazienti con STEMI rappresenta un argomento estremamente complesso e affascinante in continua evoluzione grazie all'introduzione di nuovi farmaci e allo svolgimento di nuovi studi clinici randomizzati.

Per quanto riguarda il trattamento antitrombotico è opportuno distinguere fra quello ancillare alla procedura di angioplastica primaria e quello che perdura anche nei giorni successivi alla rivascolarizzazione.

In particolare, la terapia anticoagulante è concentrata al momento dell'angioplastica primaria.

Nei pazienti con STEMI, solo in rari casi ben definiti è necessario impostare un trattamento anticoagulante a lungo termine (post-dimissione) .

Contrariamente la terapia antiaggregante è un caposaldo della terapia nei pazienti con STEMI sia al momento della procedura di angioplastica primaria sia nel lungo termine (post-dimissione).

Pertanto per i pazienti con STEMI a livello ospedaliero è opportuno prevedere i seguenti trattamenti antitrombotici:

- farmaci anticoagulanti
- farmaci antiaggreganti per via endovenosa
- farmaci antiaggreganti per via orale

Raccomandazione 6: **SCA-STEMI contesto ospedaliero: terapia anticoagulante.**

Nei pazienti con STEMI, in corso di angioplastica primaria, il GdL raccomanda:
▪ **la somministrazione routinaria di eparina non frazionata (UFH)*.**

Il GdL raccomanda inoltre di riservare la bivalirudina in mono-terapia nei seguenti casi:**

- **pazienti ad alto rischio emorragico, specie se sottoposti ad approccio trans-femorale per l'esecuzione della PCI;**
- **pazienti con anamnesi di trombocitopenia da eparina (HIT).**

Il GdL NON raccomanda una routinaria somministrazione della terapia anticoagulante dopo il termine della procedura.

- * UFH: alla dose di 70-100 U/Kg, considerando l'eventuale bolo in fase preospedaliera; se si utilizzano gli inibitori GP 2b/3a la dose deve essere ridotta a 50-70 U/Kg. UFH è l'unico farmaco raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (VFG < 30 ml/min/1.73 m²) o sottoposti a terapia dialitica.
- ** In caso di utilizzo di bivalirudina si dovrà inoltre tener conto del fatto che tale farmaco è controindicato nei pazienti con VFG < 30 ml/min/1.73 m².

Terapia anticoagulante

Le opzioni terapeutiche in termini di farmaci anticoagulanti per i pazienti con STEMI candidati a angioplastica primaria sono:

- eparina non frazionata (UFH)
- bivalirudina
- enoxaparina

Eparina non frazionata

L'eparina non frazionata rappresenta il farmaco capostipite dell'anticoagulazione e.v. somministrato, nella convinzione che la presenza di trombosì coronarica più o meno occlusiva richieda la presenza di un farmaco in grado di sortire un effetto anticoagulante sistemico oltre che di prevenire la formazioni di ulteriori coaguli nel lume dei cateteri utilizzati durante la procedura. Motivo, quest'ultimo, per cui fondaparinux non è indicata nel trattamento di questo tipo di pazienti [Yusuf S. 2006]. L'uso dell'UFH non ha, a suo supporto, RCT nel trattamento dello

STEMI. L'esperienza deriva in modo indiretto dagli studi condotti per valutare altre strategie antitrombotiche (es. associazione con inibitori delle GP IIb/IIIa). Indirettamente questi studi

hanno sia permesso di validare la sicurezza ed efficacia di questo trattamento e soprattutto di definire e standardizzare il migliore dosaggio (range terapeutico, 70-100 U/kg).

Bivalirudina

Gli RCT ad oggi disponibili che hanno valutato l'efficacia della bivalirudina nel trattamento dello STEMI sono sette [Stone GW. 2011, Steg P.G. 2013, Shahzad A. 2014, Schulz S. 2014, Han Y. 2015, Leonardi S. 2016, e Erlinge D. 2017, rispettivamente in ordine di svolgimento e pubblicazione]. Le conclusioni raggiunte dai singoli studi sono state contraddittorie tra di loro, oscillando tra la documentazione di chiara efficacia a quella di completa assenza di essa. Svariate cause sono alla base di risultati così contraddittori; la principale è legata al fatto che in tutti gli studi la numerosità campionaria è sempre largamente sottostimata per valutare l'indicatore clinico di efficacia di principale interesse, cioè la mortalità per tutte le cause (intraospedaliera o a 30 giorni di follow-up).

Altre cause sono la differenza del disegno sperimentale con cui gli studi sono stati condotti:

- ambito pre-ospedaliero versus ospedaliero,
- uso "routinario"/"pianificato" dei GPI (versus l'uso in "bail-out", a fronte di alto carico trombotico, presenza di "slow" o "no-reflow" o complicanze vascolari durante la procedura),
- uso dell'approccio radiale vs femorale,
- utilizzo di prasugrel/ticagrelor rispetto a clopidogrel,
- somministrazione (o meno) di un bolo di UFH prima della somministrazione di bivalirudina.

Una recente metanalisi [Capodanno D. 2016] che ha incluso i primi 5 studi mostra che la somministrazione di bivalirudina non è in grado di incidere sulla mortalità. Unico vantaggio per la bivalirudina è una riduzione delle emorragie maggiori con però un parallelo incremento del rischio di trombosi di stent acuta e subacuta. Tali risultati non si modificano in modo sostanziale se si considerano anche i dati provenienti dal trial MATRIX [Leonardi S. 2016]. Quest'ultimo studio ha randomizzato 7.213 pazienti con sindrome coronarica acuta di cui il 56% aveva una diagnosi di STEMI. Di tale studio è stata pubblicata anche una sotto-analisi mirata a identificare potenziali differenze tra i pazienti STEMI e i NSTEMI. I risultati confermano in modo inequivocabile che la somministrazione di bivalirudina non riduce i casi di morte, infarto e stroke. La bivalirudina ha confermato di ridurre il rischio di complicanze emorragiche maggiori, incrementando però il rischio di trombosi di stent. Non esistono differenze se si analizza l'intera popolazione o solo i pazienti con STEMI. In direzione analoga vanno i risultati dello studio VALIDATE-Swedeheart [Erlinge D. 2017].

Lo studio, che ha incluso 6.006 pazienti di cui 3.005 con diagnosi di STEMI, documenta la completa sovrapposizione del tasso di eventi ischemici (inclusa la morte per tutte le cause) e di eventi emorragici maggiori tra bivalirudina e UFH somministrata come mono-terapia.

Lo studio VALIDATE, invece, ha confermato un eccesso di trombosi di stent significativo, a 30 giorni di follow-up, nel gruppo trattato con

bivalirudina (0,7% versus 0,4%), seppure con un'incidenza molto più contenuta rispetto agli studi condotti in precedenza (<1%, ritenuto il valore soglia accettabile). Il modesto tasso generale di trombosi di stent è probabilmente legato al trattamento pressoché sistematico (97% dei casi) di tutti i pazienti con una doppia anti-aggregazione basata sulla somministrazione di un inibitore P2Y12 di ultima generazione, cioè ticagrelor/prasugrel. Infine il dato neutro sulle emorragie maggiori (8,6% vs 8,6% nei 2 gruppi di trattamento) è verosimilmente da attribuire ad un elevato uso dell'accesso radiale (>90% dei pazienti arruolati). Una conferma di questa interpretazione deriva anche dal cosiddetto "real world", come documenta il registro di oltre 120.000 pazienti del "Blue Cross Shield of Michigan Cardiovascular Consortium" [Perdoncin E. 2016]. Nella coorte di pazienti sottoposti a PCI per via trans-femorale l'uso della bivalirudina è risultato associato a un tasso significativamente ridotto di sanguina-

menti maggiori, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto UFH, sia in mono-terapia che in associazione con i GPI. Al contrario, nei pazienti in cui la procedura è stata eseguita per via radiale, la riduzione dei sanguinamenti maggiori nei trattati con bivalirudina è stato molto più modesto rispetto all'uso di UFH + GPI (- 0,6%, in valore assoluto). Tale modesto vantaggio non è stato osservato nei trattati con UFH in mono-terapia (0,46% vs 0,46%, OR 1,00, 95%CI: 0,54-1,84).

Enoxaparina

L'enoxaparina e.v. è stata valutata in comparazione diretta con l'UFH nel trial ATOLL [Montalescot G. 2011] che ha arruolato 910 pazienti con STEMI. L'esito primario era il tasso composito di morte, reinfarto, fallimento procedurale o sanguinamento maggiore a 30 giorni e non è risultato significativamente ridotto dalla somministrazione di enoxaparina (riduzione relativa del rischio pari al 17% con

una $p=0,063$). Una successiva sotto-analisi dello stesso studio [Collet J.P. 2013] ha dimostrato che focalizzando l'attenzione sui pazienti che veramente erano stati trattati con la sola enoxaparina e che effettivamente avevano ricevuto l'angioplastica primaria era presente un leggero beneficio in termini di riduzione di morte e di emorragie maggiori. Tale vantaggio a favore dell'enoaparina è stato documentato anche da una meta-analisi di oltre 30.000 pazienti trattati con angioplastica primaria [Silvain J. 2012].

Commento critico del gruppo di lavoro

Alla luce dei dati derivanti da un'ampia serie di RCT condotti dopo la stesura della precedente versione del documento e dei risultati dalla meta-analisi dei diversi RCT disponibili e in accordo con le recenti LG Europee, il GdL ritiene che l'eparina non frazionata sia da considerare l'anticoagulante di prima scelta nei pazienti con STEMI candidati ad angioplastica primaria. Tale scelta è consistente con la somministrazione pre-ospedaliera di UHF, evita shift tra diversi farmaci anticoagulanti e garantisce la migliore strategia in termini di sicurezza ed efficacia. Il GdL concorda inoltre nello sconsigliare l'uso di enoxaparina ev. Nelle realtà regionale e nazionale infatti tale formulazione è scarsamente utilizzata e conosciuta; il ricorso a tale farmaco incrementerebbe lo shift tra diversi anticoagulanti che è un fattore di rischio accertato per le complicanze emorragiche maggiori. Il GdL consiglia in fine di prendere in considerazione la bivalirudina solo nei casi di accertata trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o di elevato profilo di rischio emorragico (definito sulla base della pregressa storia anamnestica di diatesi emorragica o di sanguinamenti e/o mediante l'uso del CRUSADE score) e/o nei pazienti in cui, per qualsivoglia ragione, si utilizzi un approccio trans-femorale per l'esecuzione della PCI.

Infine, quando l'utilizzo dei GPI in associazione all'UHF supera la quota riconducibile all'uso di emergenza (cioè in "bail-out": tale evenienza

negli studi si è osservata mediamente in meno del 15% dei casi), una parte o tutta la percentuale eccedente tale soglia può essere sostituita dal trattamento con bivalirudina in mono-terapia. Tale scelta è potenzialmente in grado di mantenere una pari efficacia in termini di complicanze ischemiche, di ridurre le emorragie maggiori ed i costi complessivi del trattamento. È infine fondamentale che nei pazienti trattati con bivalirudina sia somministrato quanto prima uno tra i due nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y12 (prasugrel o ticagrelor).

Raccomandazione 7

Terapia antiaggregante per via endovenosa.

Nei pazienti con STEMI, in corso di angioplastica primaria, il GdL NON raccomanda l'uso routinario degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa.

Nel contempo ritiene però che tali farmaci possano essere utili e quindi presi in considerazione nei seguenti casi:

- **in bail-out nei soggetti con evidenza di voluminosa trombosi endocoronarica, basso flusso, no-reflow;**
- **in caso di elevato rischio ischemico sulla base di criteri clinico anatomici.**

Il GdL raccomanda di associare sempre alla somministrazione di GPI le seguenti strategie volte a minimizzare il rischio emorragico:

- **accesso arterioso radiale;**
- **dosi ridotte di eparina (50-70 UI/kg);**
- **somministrazione del solo bolo (nel caso si decida per una infusione postprocedurale il GdL raccomanda una durata non superiore alle 6 ore).**

Il GdL sconsiglia l'uso di GPI nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali.

Terapia antiaggregante per via endovenosa (inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa)

Numerosi studi, raccolti in una revisione sistematica, hanno valutato l'utilizzo degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa (GPI) in associazione a UFH vs la sola UFH nei soggetti con STEMI trattati con PCI primaria dimostrando effetti molto favorevoli [De Luca G. 2009]; la maggior parte di questi studi è stata effettuata prima dell'utilizzo routinario della duplice antiaggregazione. Studi più recenti hanno messo in evidenza il rischio emorragico associato all'impiego dei GPI, che in molti casi può annullare o addirittura invertire il beneficio clinico netto (bilancio tra vantaggio in termini di riduzione degli esiti ischemici e svantaggio legato alla riduzione dei sanguinamenti) [Stone GW. 2011 e 2013, Cavender M.A: 2014, Leonardi S. 2016]. Pertanto le linee guida ESC del 2017 sul trattamento dello STEMI hanno rimosso qualsiasi raccomandazione sull'impiego routinario di tali farmaci [Ibanez B. 2017]. Resta invece ammesso l'utilizzo in "bail-out" degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa nei soggetti con evidenza di voluminosa trombosi endoco-

ronarica, basso flusso o no-reflow che, pur in assenza di evidenze, ha invece mantenuto una raccomandazione di classe IIA, livello di evidenza C. Tuttavia, l'utilizzo dei farmaci inibitori GPI nell'ambito dell'angioplastica primaria rimane rilevante, poiché riguarda circa un terzo dei pazienti, sia nella pratica clinica italiana [Leonardi S. 2016] che internazionale [Safley D.M. 2015]. I dati di un recente e ampio registro statunitense mostrano come l'impiego di GPI nello STEMI sia associato ad una ridotta mortalità intraospedaliera [Safley D.M. 2015].

Commento critico del gruppo di lavoro

Per quanto riguarda gli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa (in associazione a UFH), il GdL ritiene ragionevole considerare il loro impiego selettivo durante l'angioplastica primaria in alcuni specifici scenari clinici di seguito elencati:

- *"bail-out" nei soggetti con evidenza di voluminosa trombosi endocoronarica, basso flusso o no-reflow. Pur in assenza di evidenze questa indicazione rimane l'unica raccomandata dalle linee guida europee;*
- *rischio ischemico molto elevato sulla base di*

- *criteri clinici o anatomici, soprattutto quando associati tra loro (ad esempio: paziente con diabete mellito e necessità di stent multipli) [De Luca G. 2015, Fabris E. 2017]. Sono pazienti nei quali il rischio di trombosi di stent nel corso della procedura e nelle prime ore successive è elevato ed i farmaci antiplastrinici orali non hanno la necessaria rapidità di azione per inibire efficacemente le piastrine in questa fase periprocedurale [Parodi G. 2013].*
- *pazienti con insorgenza dei sintomi <3 ore. Sono pazienti con trombo prevalentemente piastrinico [Silvain J. 2011] nei quali la somministrazione precoce di GPI sembra offrire dei vantaggi sia in termini di maggiore riperfusione che in termini di outcome clinico [Herrmann H.C. 2009, Heestertermans T. 2010, De Luca G. 2015].*

Al fine di mantenere un beneficio clinico netto, il GdL raccomanda inoltre che la somministrazione di GPI sia sempre associata a strategie di riduzione del rischio emorragico che includono:

- *accesso arterioso radiale*
- *dosi ridotte di eparina (50-70 UI/kg)*
- *somministrazione del solo bolo (strategia "block-and-bridge") [Gurm H.S. 2015, Christ G. 2013, Valgimigli M. 2012, Kassaian S.E. 2016] o comunque di una infusione postprocedurale di durata non superiore alle 6 ore. La durata dell'infusione postprocedurale è infatti uno dei principali determinanti del rischio emorragico, quando si utilizza un inibitore GP IIB/IIIa con meccanismo d'azione reversibile [Fung A.Y. 2009]. In questo contesto è preferibile/ragionevole considerare l'impiego di piccole molecole (tirofiban e eptifibatide) invece di abciximab in virtù del meccanismo d'azione reversibile, dell'emivita più breve e della minore incidenza di trombocitopenia [Austin D. 2015], soprattutto in pazienti nei quali il rischio emorragico non sia facilmente stimabile in fase acuta.*

Per gli inibitori del recettore piastrinico GP IIB/IIIa le dosi raccomandate sono:

- **Abciximab:** bolo e.v.: 0,25 mg/kg, mantenimento: 0,125 mcg/kg/min ev.
- **Eptifibatide:** bolo e.v.: 80 mcg/kg mantenimento: 2,0 mcg/kg/min.
(NB la dose di mantenimento andrà dimezzata se la VFG stimata è <50 ml/min; il farmaco è controindicato per VFG stimata <30 ml/min).
- **Tirofiban:** bolo e.v.: 25 mcg/kg (in 3 minuti)
Mantenimento: 0,15 mcg/kg/min e.v.
(NB il bolo e la dose di mantenimento saranno dimezzati nel caso di VFG stimata <30 ml/min).

Raccomandazione 8

Terapia antiaggregante per via orale: duplice terapia antiaggregante (DAPT).

Il GdL concorda che:

- **nei pazienti con STEMI la duplice terapia antiaggregante con aspirina e ticagrelor o prasugrel è la scelta raccomandata**
- **l'uso di clopidogrel è raccomandato nei pazienti in cui ticagrelor o prasugrel siano controindicati o in cui si valuta che il rischio emorragico superi il beneficio atteso.**

In ogni caso la prescrizione di tali farmaci dovrà essere conforme alle schede tecniche e alle regole che disciplinano il piano terapeutico AIFA.

Terapia antiaggregante per via orale

(ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)

Pur in assenza di evidenze specifiche, la duplice antiaggregazione con ASA e un inibitore P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) è considerata un cardine terapeutico per i soggetti con STEMI trattati o meno con PCI primaria. Pertanto l'aspirina deve essere somministrata il prima possibile a tutti i pazienti con diagnosi di STEMI nel contesto pre-ospedaliero o quanto prima in ospedale. All'aspirina dovrà essere associato un inibitore P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

In caso di pazienti allergici o intolleranti all'aspirina vedi allegato 2.

Clopidogrel

Clopidogrel è un pro-farmaco, soggetto ad una duplice metabolizzazione prima di raggiungere la forma attiva. Tale farmaco ha rappresentato per molti anni l'unico inibitore del recettore P2Y12 disponibile. Lo studio CURRENT-OASIS-7 [Mehta S.R. 2010] ha dimostrato che una dose carico di 600 mg di clopidogrel, seguita dalla somministrazione di 150 mg al giorno per una settimana, seguita dalla dose di mantenimento di 75 mg/die è superiore (HR 0,86; IC 95% 0,74–0,99) rispetto alla dose standard (300 mg di carico e 75 mg al giorno di mantenimento) nel ridurre l'esito primario (morte CV + infarto + stroke). La posologia valutata nello studio CURRENT-OASIS-7 non è però routinariamente raccomandata perché garantisce un beneficio minimo a fronte

dell'aumentato rischio emorragico e comunque il beneficio prodotto è inferiore a quello dimostrato da prasugrel e ticagrelor. Nel caso di pazienti che debbano ricevere clopidogrel (perché prasugrel e ticagrelor sono controindicati) la posologia consigliata è di una dose carico di 600 mg e di una dose di mantenimento di 75 mg/die.

Principali controindicazioni/avvertenze all'uso:

- sanguinamento in atto,
- insufficienza epatica grave,
- vedi anche commento critico del GdL

Prasugrel

Prasugrel è, come il clopidogrel, un pro-farmaco che appartiene alla classe degli inibitori del recettore P2Y12 che presenta rispetto al clopidogrel, una farmacocinetica più favorevole che consente un'inibizione piastrinica più rapida e potente. Nello studio TRITON TIMI-38 [Wiviott S.D. 2007, Montalescot G. 2009] il farmaco è stato confrontato con clopidogrel in 13.608 pazienti con SCA di cui 3.534 con STEMI sottoposti a PCI primaria. La durata mediana del trattamento nel gruppo STEMI è stata di 14,5 mesi. Solo il 27% dei pazienti ha assunto il farmaco prima della coronarografia. Globalmente, ad un follow up di 15 mesi si è osservata una significativa riduzione dell'esito primario combinato (morte CV + infarto + stroke) dovuta alla riduzione degli infarti non fatali. Nel sottogruppo di pazienti con STEMI sottoposti a PCI, prasugrel si è confermato

superiore a clopidogrel (HR 0,79, 95%CI 0,65 - 0,97). Il farmaco, inoltre, ha ridotto significativamente l'incidenza di trombosi di stent, sia nell'intera coorte sia nei pazienti con STEMI (in questi ultimi, HR 0,58, 95%CI 0,36 - 0,93).

Tale beneficio è stato accompagnato da un incremento significativo del numero di sanguinamenti maggiori (non correlati a CABG) nell'intera coorte (HR 1.32, 95%CI 1.03 - 1.68). Inoltre, secondo un'analisi post hoc fatta sull'intera coorte, il rischio emorragico si è rivelato particolarmente elevato nei pazienti con pregresso TIA o ictus, in cui il numero di complicanze superava il beneficio. Nei pazienti con età \geq 75 anni o con peso $<$ 60 kg non si è osservato un beneficio clinico netto (combinando gli esiti ischemici ed emorragici) a favore del prasugrel [Wiviott SD. 2007].

La posologia standard consigliata è di una dose carica di 60 mg e di una dose di mantenimento di 10 mg una volta al giorno.

Principali controindicazioni/avvertenze all'uso

- sanguinamento in atto o elevato rischio di sanguinamento,
- storia clinica di ictus o di TIA,
- insufficienza epatica grave (classe Child-Pugh C),
- vedi anche commento critico del GdL.

Ticagrelor

Ticagrelor è un inibitore diretto del recettore per l'ADP adenosino-simile che consente un'inibizione piastrinica più rapida e potente rispetto a clopidogrel. Nello studio PLATO [Wallentin L. 2009, Steg P.G. Circulation 2010] ticagrelor è stato confrontato con clopidogrel in 18.624 pazienti con SCA di cui 7.544 con STEMI. La durata mediana del trattamento è stata di 10 mesi [6-12 mesi]. L'esito primario combinato di morte CV + infarto + stroke è risultato favorevole al ticagrelor (HR 0,84; IC 95% 0,77 - 0,92) con una riduzione della mortalità totale e cardiovascolare. Nel sottogruppo STEMI l'esito primario a 12 mesi di follow-up nel gruppo trattato con ticagrelor è andato nella stessa direzione (HR 0,87; 95% CI 0,75 - 1,01) pur

non raggiungendo una differenza statisticamente significativa. Significativamente ridotte sono state invece l'incidenza di trombosi di stent, di infarto miocardico e della mortalità globale. Questo beneficio è stato accompagnato da un incremento significativo delle emorragie maggiori non correlate a CABG (4.5% vs. 3.8%). E' opportuno notare che complessivamente non è però emerso un sottogruppo specifico di pazienti a maggior rischio.

La posologia consigliata è di una dose carica di 180 mg e di una dose di mantenimento di 90 mg due volte al giorno.

Principali controindicazioni/avvertenze all'uso (vedi anche commento critico del GdL):

- sanguinamento patologico in atto,
- storia clinica di emorragia intracranica,
- compromissione grave della funzionalità epatica,
- soggetti con turbe di conduzione o bradicardia,
- co-somministrazione di ticagrelor con trattamenti a base di forti inibitori (ketoconazolo, claritromicina, nefadozone, ritonavir e atazanavir) o forti inibitori (rifampicina, desametasone, fenitoina, carbamazepina e fenobarbital) di CYP3A4.

Commento critico del gruppo di lavoro

Considerati i risultati dei principali studi clinici (PLATO e TRITON-TIMI 38), le raccomandazioni delle linee guida e i dati provenienti dalla routine clinica quotidiana, il GdL concorda con la LG della Società Europea di Cardiologia sul fatto che i pazienti con STEMI debbano ricevere una duplice terapia antiaggregante, indipendentemente dall'impianto di stent. Rispetto alla scelta dell'inibitore P2Y12 da associare all'ASA, sulla base delle prove di efficacia attualmente disponibili, prasugrel e ticagrelor rappresentano i farmaci di scelta in assenza di specifiche controindicazioni. Al contempo è innegabile che esiste una minoranza di pazienti in cui il profilo di rischio emorragico in corso di DAPT con ticagrelor o prasugrel prevalica il beneficio atteso (riduzione del rischio ischemico).

In questi pazienti è quindi opportuno somministrare clopidogrel in considerazione del suo minor rischio di complicanze emorragiche.

L'identificazione di tali soggetti è una delle maggiori sfide per il clinico.

Le recenti linee guida Europee dello STEMI non forniscono raccomandazioni precise in merito e parlano di una generale attenzione da porre ai pazienti a eccessivo rischio emorragico. Considerando i criteri di esclusione, i risultati degli studi PLATO e TRITON TIMI 38 e i dati provenienti da registri all-comers è possibile identificare alcuni predittori di rapporto fra rischio emorragico e beneficio ischemico che possono essere di aiuto per identificare quel sottogruppo di pazienti in cui prediligere la somministrazione di clopidogrel.

Tali predittori sono:

- *la necessità di un uso cronico della terapia anticoagulante orale,*
- *un precedente evento emorragico in corso di terapia antiaggregante,*
- *una precedente emorragia cerebrale,*
- *una grave compromissione della funzione renale (CrCl < 30 ml/min),*
- *l'età >85 anni,*
- *un'anemia cronica (Hb < 10 g/dl).*

Inoltre, si ricorda che lo studio TRITON TIMI 38 ha evidenziato la necessità di porre particolare attenzione per il prasugrel nei pazienti con età ≥75 anni e/o peso corporeo <60 kg e/o pregresso evento emorragico.

Raccomandazione 8bis

Duplica terapia antiaggregante iniziata con ASA + cangrelor per via ev.

Il GdL concorda che:

cangrelor (inibitore endovenoso del recettore P2Y12) può essere considerato in aggiunta ad ASA e in sostituzione di P2Y12 inibitori orali, ai fini di ottenere l'antiaggregazione, in pazienti con SCA STEMI/NSTEMI da sottoporre ad angioplastica, in cui la somministrazione dei farmaci orali al momento della PCI non sia possibile (es. pazienti con nausea e/o vomito, con ipotensione marcata o in shock cardiogeno, ovvero pazienti intubati dopo arresto cardiaco), ma per i quali sia comunque ragionevole ipotizzare di poter proseguire l'antiaggregazione per via orale una volta conclusa l'infusione.

La prescrizione deve essere effettuata attraverso la compilazione di una scheda AIFA cartacea.

Duplica terapia antiaggregante iniziata con ASA + cangrelor per via ev.

Cangrelor è un inibitore del recettore piastrinico P2Y12 somministrabile esclusivamente per via parenterale; questo consente un effetto farmacologico rapido. Inoltre, il farmaco per la sua breve emivita (3-6 minuti) garantisce un completo recupero della funzionalità piastrinica entro un'ora dopo il termine dell'infusione.

Cangrelor viene somministrato mediante un bolo rapido di 30 mcg/kg seguito da una infusione di 4 mcg/kg/min. per una durata di almeno due ore o fino al termine della procedura di angioplastica. La durata dell'infusione non può comunque superare le 4 ore.

Cangrelor è stato studiato nel programma CHAMPION costituito da tre studi che hanno arruolato complessivamente oltre 25 mila pazienti. I primi due, CHAMPION-PCI [Harrington RA 2009] e CHAMPION-PLATFORM [Bhatt DL 2009], sono stati sospesi prematuramente dopo che nell'analisi ad interim pre-specificata l'endpoint primario non risultava raggiunto.

Un'analisi condotta a posteriori sui risultati di tali studi, che introduceva una definizione più rigorosa di infarto e che otteneva risultati favorevoli, ha portato a ridisegnare il protocollo del terzo studio, CHAMPION PHOENIX [Bhatt DL 2013]. Tale studio è un RCT che ha coinvolto 11.145 pazienti candidati ad una PCI per

angina stabile (circa 56%), SCA-STEMI (circa 18%), SCA-NSTEMI (circa 26%) ed ha confrontato cangrelor somministrato all'inizio della procedura di angioplastica rispetto al solo carico orale di clopidogrel, entrambi in associazione con ASA. La scelta della terapia anticoagulante associata, a discrezione dello sperimentatore, comprendeva eparina non frazionata (78%), bivalirudina (23%), eparina a basso peso molecolare (LMWH) (14%) o fondaparinux (2,7%). Il pretrattamento con un inibitore P2Y12 era un criterio di esclusione.

L'esito primario dello studio era il composito di mortalità totale, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica urgente, trombosi di stent, valutati a 48 ore dalla procedura.

Lo studio ha dimostrato globalmente la superiorità del cangrelor rispetto a clopidogrel. L'esito composito primario è stato osservato nel 4,7% dei pazienti con cangrelor vs il 5,9% con clopidogrel con una differenza assoluta del 1,2% (OR 0,78 95% CI 0,66-0,93). Tra gli esiti secondari, si è osservata una significativa riduzione della frequenza di trombosi di stent (0,8% vs 1,4%, rispettivamente; OR 0,62 95% CI 0,43-0,90) e infarto del miocardio (3,8% vs 4,7% rispettivamente; OR 0,8 95% CI 0,67-0,97). Non è risultata, invece, significativa la differenza nella mortalità totale e CV.

Nel sottogruppo dei pazienti con SCA, la differenza assoluta sull'esito primario composito è

risultata dell'1,3% (rispettivamente, 3,3% per cangrelor vs 4,6% per clopidogrel; OR 0,71 95% CI 0,52-0,96) mentre non ha raggiunto la significatività statistica la differenza nella frequenza di trombosi di stent, infarti del miocardio e mortalità totale.

Nei pazienti con angina stabile l'esito primario mostra una differenza assoluta dell'1,1% che non raggiunge la significatività statistica.

La riduzione degli eventi ischemici si è ottenuta al prezzo di un relativamente modesto incremento del rischio emorragico; in particolare nei pazienti con SCA l'impiego di cangrelor è associato all'incremento dei sanguinamenti totali secondo le classificazioni ACUITY e GUSTO rispettivamente del 4,4% e 1,6%. L'analisi dei sanguinamenti maggiori secondo le due classificazioni mostra risultati discordanti: assenza di incremento dei sanguinamenti maggiori secondo la classificazione GUSTO e una differenza del 2,2% a sfavore del cangrelor secondo la classificazione ACUITY [Abtan J 2016].

Sono stati recentemente pubblicati i dati del registro nazionale svedese (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry - SCAAR), che ha analizzato l'utilizzo del cangrelor nella pratica clinica nell'arco di 2 anni. [Grimfjard et al 2019].

I pazienti sottoposti ad angioplastica primaria con ST elevato (SCA-STEMI) sono stati circa 10.800. Considerando solo le strutture in cui cangrelor era in prontuario, 899 pazienti hanno ricevuto il farmaco e 4.614 non sono stati trattati. L'uso medio è stato del 16% circa, con una oscillazione dal 4% al 36%. Solo 16 pazienti con SCA-NSTEMI hanno ricevuto il trattamento.

La maggior parte dei pazienti con SCA-STEMI resuscitati da arresto cardiaco hanno ricevuto cangrelor (circa 17% vs 2%).

Globalmente, comunque, i due terzi dei pazienti trattati con cangrelor avevano già ricevuto un inibitore P2Y12 orale (ticagrelor nella maggior parte dei casi); ciò non è conforme a quanto previsto in Scheda tecnica.

La percentuale di trombosi di stent acuta è

risultata sovrapponibile a coloro che non hanno ricevuto cangrelor (0,7% e 0,8%), mentre non è disponibile alcun dato sulla mortalità totale, per lo scarso numero di eventi.

Commento critico del gruppo di lavoro

In relazione alle sue caratteristiche, cangrelor può essere utile per ottenere una immediata ed efficace inibizione piastrinica in pazienti con SCA STEMI/NSTEMI selezionati che, in procinto di essere sottoposti ad angioplastica, non siano stati pretrattati con inibitori P2Y12 orali.

In particolare, il Gruppo di Lavoro ritiene che possano beneficiare maggiormente del cangrelor i pazienti in cui:

- *la somministrazione dei farmaci orali al momento della PCI non sia possibile. Rientrano in questo scenario i pazienti con nausea e/o vomito, con ipotensione marcata o in shock cardiogeno, ovvero i pazienti intubati dopo arresto cardiaco. Resta inteso che è indispensabile che tali pazienti siano comunque candidabili a proseguire la terapia per os.*

Nel principale studio registrativo (CHAMPION PHOENIX), infatti, l'esito principale mostra globalmente un beneficio assoluto del 1,3% senza differenze statisticamente significative nel tasso di sanguinamenti maggiori. Se si considerano i pazienti con SCA, pur nei limiti dell'analisi per sottogruppi, il bilancio beneficio/rischio non può essere considerato definitivo viste anche le differenze osservate nel tasso di sanguinamenti maggiori rilevati con i vari metodi di classificazione utilizzati e a fronte di risultati non significativi in termini di trombosi di stent, infarti del miocardio e mortalità totale;

Nei pazienti in cui si utilizza il cangrelor, secondo scheda tecnica, la transizione agli inibitori del recettore P2Y12 orali (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) prevede una dose di carico per via orale subito dopo l'interruzione dell'infusione. In alternativa, può essere somministrata una dose di carico di ticagrelor o prasugrel, ma non di clopidogrel, fino a 30 minuti prima della fine dell'infusione.

SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE)

Contesto preospedaliero
e ospedaliero

Terapia farmacologica della SCA-NSTE

Le SCA-NSTE sono caratterizzate da dolore toracico acuto ed alterazioni elettrocardiografiche che comprendono elevazione transitoria del tratto ST, sottoslivellamento transitorio o persistente del tratto ST, appiattimento, inversione o pseudo-normalizzazione dell'onda T. Nell'ambito delle SCA-NSTE si distinguono l'angina instabile e l'infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), identificato attraverso un movimento significativo dei biomarcatori di miocardiocitonecrosi, in primis da una curva della troponina significativa.

L'evoluzione epidemiologica delle Sindromi Coronariche Acute ha visto crescere nettamente il numero di pazienti con SCA-NSTE rispetto agli STEMI (Pavesi P.C. 2011). Occorre sottolineare che la prognosi dei pazienti con SCA-NSTE è inizialmente migliore rispetto a quella dei pazienti con STEMI ma, nel tempo, tende progressivamente ad eguagliarsi e quindi a divenire peggiore a medio/lungo termine. Inoltre, lo spettro delle caratteristiche cliniche e della prognosi dei soggetti con SCA-NSTE è molto più ampio rispetto allo STEMI, includendo sia pazienti a basso rischio sia pazienti complessi e con prognosi severa quali i soggetti anziani, i pazienti con importanti co-patologie o precedenti eventi vascolari. Questo richiede una corretta stratificazione del rischio, un trattamento antitrombotico di aggressività commisurata al livello di rischio ischemico ed emorragico e, nei pazienti a rischio moderato-elevato, il più frequente ricorso ad una precoce rivascolarizzazione. La stratificazione del rischio è basata su valutazioni cliniche (variabili anamnestiche, segni obiettivi, ECG e marcatori di necrosi) eventualmente integrate dall'utilizzo di punteggi di rischio come il GRACE risk score per la stratificazione del rischio ischemico e il CRUSADE risk score per la stratificazione del rischio emorragico.

Da qualche anno nell'ambito della definizione universale dell'infarto, è stato introdotto e descritto anche lo scenario del cosiddetto infarto di tipo 2 che identifica un gruppo di pazienti ricoverati per una patologia primaria non coronarica nei quali si verifica un danno miocardico secondario caratterizzato da un valore elevato di troponina, generalmente dovuto a condizioni definite da discrepanza (tachicardia, anemia, stato settico, etc).

Infarto miocardico tipo 2

L'infarto tipo 1 rappresenta l'oggetto cui si riferiscono le indicazioni al trattamento anti-trombotico di questo documento. È descritto da uno scenario ben definito dove il rialzo della troponina è causato da una rottura/fissurazione di placca aterosclerotica coronarica ed è associato ad un corollario di sintomi od alterazioni ECG tipiche per una sindrome coronarica acuta. In questo contesto sono ben chiari il significato prognostico della sindrome, l'orientamento terapeutico da perseguire, i tempi ed i modi della strategia invasiva quando indicata. Tuttavia negli anni questo scenario ben definito è stato complicato dall'osservazione che, per il progressivo miglioramento dei metodi di dosaggio delle troponine che ne hanno incrementato la sensibilità, è aumentato il numero di pazienti che sviluppano un rialzo di questi marcatori nonostante la causa primaria della loro ospedalizzazione non sia stata una sindrome coronarica acuta. [Collinson P. 2015].

Queste osservazioni hanno fatto emergere il concetto di infarto tipo 2, introdotto come parte integrante della definizione universale dell'infarto, e descritto come "infarto miocardico secondario ad ischemia causata da un incremento della richiesta o da un ridotto apporto di ossigeno, dovuto, ad esempio a spasmo coronarico, embolismo coronarico, anemia, aritmie, ipertensione od ipotensione arteriosa". In sintesi l'infarto tipo 2 identifica un gruppo di pazienti nei quali si verifica un danno miocardico caratterizzato da un valore elevato di troponina, generalmente dovuto a condizioni definite da discrepanza (tachicardia, anemia, stato settico, etc.) [Thygesen K. 2012, Sandoval Y. 2014]. Spesso infatti questi soggetti sono stati ricoverati per scompenso cardiaco, aritmie (fibrillazione atriale) o gravi patologie extracardiache (es. broncopolmonite, anemizzazione, etc.).

Vista l'estrema eterogeneità dei pazienti con infarto tipo 2, gli studi fino ad ora effettuati non sono stati in grado di fornire chiare indicazioni prognostiche (anche se è molto probabile che il rialzo dei marcatori abbia un significato negativo) o terapeutiche [Saaby L. 2014]. Non vi è infatti consenso sulla corretta strategia da applicare nei pazienti con infarto tipo 2, né vi sono terapie evidence-based strettamente indicate.

Sarà pertanto necessario che i medici valutino caso per caso le indicazioni alla terapia antitrombotica e alla coronarografia.

Raccomandazione 9

SCA-NSTE: trattamento antitrombotico

Il GdL raccomanda:

- **Per i pazienti a rischio altissimo indirizzati a coronarografia immediata lo stesso trattamento antitrombotico previsto per lo STEMI.**
- **Per i pazienti a rischio NON altissimo**
 - aspirina 150-300 mg per os (o acetilsalicilato di lisina:dose media di 250 mg e.v.)
 - il pretrattamento con inibitore del recettore P2Y12 è consigliato nei pazienti candidati a procedura coronarografica oltre le 24 ore e con diagnosi certa (ragionevolmente escluso l'infarto di tipo 2). Nei pazienti candidati a coronarografia entro le 24 ore la scelta è discrezionale sulla base delle caratteristiche del paziente.
 - ticagrelor e prasugrel sono gli inibitori del recettore P2Y12 di prima scelta considerando che clopidogrel va riservato ai pazienti con controindicazioni a ticagrelor o prasugrel o ad elevato rischio emorragico. Il clopidogrel rappresenta inoltre il farmaco di prima scelta nei pazienti in terapia anticoagulante orale. Prasugrel non può essere somministrato prima della decisione di eseguire l'angioplastica coronarica cioè prima che sia stata eseguita la coronarografia. Per quanto riguarda l'eventuale utilizzo di cangrelor si veda la raccomandazione 8bis.
 - fondaparinux è l'anticoagulante di prima scelta in attesa della procedura di rivascolarizzazione. In alternativa può essere usata enoxaparina s.c. nel caso non sia disponibile fondaparinux o il paziente sia già stato trattato con una dose di enoxaparina.
 - durante la procedura di rivascolarizzazione l'operatore identificherà e somministrerà l'anticoagulante in base a quello precedentemente somministrato e al profilo di rischio ischemico/emorragico del paziente.

Trattamento antitrombotico e tempistica della coronarografia

Analogamente a quanto accade negli STEMI, anche nelle SCA-NSTE l'attivazione dell'aggregazione piastrinica e l'attivazione emocoagulativa giocano un ruolo importantissimo nella genesi della trombosi arteriosa. Il controllo di tali aspetti coagulativi rappresenta pertanto un obiettivo chiave della terapia di questa sindrome. Ne consegue che tutti i pazienti con SCA-NSTE devono ricevere un anticoagulante e uno o più antiplastrinici.

L'intensità del trattamento e la combinazione dei diversi farmaci nel singolo paziente dipendono sia dalla precisa valutazione del rischio ischemico sia dalla strategia invasiva scelta. Quanto più alto sarà il rischio ischemico e precoce il ricorso alla rivascolarizzazione, tanto maggiore dovrà essere l'aggressività del trattamento antitrombotico.

Le raccomandazioni terapeutiche proposte seguiranno quindi questa linea di principio.

Tuttavia, poiché una maggiore aggressività della terapia antitrombotica espone a un maggiore rischio emorragico, nella defini-

zione della strategia terapeutica si dovrà tener conto anche del rischio emorragico individuale.

Le linee guida ESC 2015 sulle SCA-NSTE [Roffi M. 2016] distinguono il timing della coronarografia in tre distinte categorie:

- strategia invasiva immediata (< 2 ore)
- strategia invasiva precoce (< 24 ore)
- strategia invasiva dopo la 72^{ma} ora

Una strategia invasiva precoce (< 24 ore) viene raccomandata nei pazienti con almeno uno dei seguenti criteri:

- modificazioni della troponina compatibili con infarto,
- modificazioni dinamiche di ST-T (sintomatiche o silenti),
- GRACE risk score > 140 .

Una quota significativa dei pazienti con SCA-NSTE ricoverati in Cardiologia soddisfa i criteri sopra descritti.

Commento critico del gruppo di lavoro sulla tempistica della coronarografia

L'eventuale superiorità, in termini di riduzione del rischio ischemico, di una strategia invasiva precoce (< 24 ore) rispetto ad una strategia invasiva meno precoce (>24 ore) è stata indagata in 8 studi clinici randomizzati (ABOARD, ELISA, ISAR COOL, TIMACS, OPTIMA, ELISA-3, LIPSIA-NSTEMI, RIDDLE-NSTEMI). I risultati di questi studi e di 5 fra le più importanti/recenti metanalisi degli stessi [Katrakis D.G. 2011, Navarese E.P. 2013, Milasinovic D. 2015, Bonnelo L. 2016, Jobs A 2017] non hanno evidenziato una chiara superiorità della strategia invasiva precoce in termini di riduzione della mortalità o di recidiva infartuale.

Sulla base di queste evidenze ed in considerazione delle complessità organizzative, il GdL concorda che il timing di esecuzione della coronarografia debba essere deciso in base alla gravità clinica e comunque entro una finestra di 72 ore, ma che non debba essere mandato l'esecuzione della stessa entro 24 ore.

Strategia invasiva immediata: pazienti ad altissimo rischio indirizzati a coronarografia entro 2 ore

Sono pazienti da trattare analogamente allo STEMI quindi, dal **momento della conferma diagnostica**, con:

- aspirina (vedi raccomandazione 2),
- eparina non frazionata 70-100 U/kg al momento della PCI; se si utilizzano gli inibitori GP 2b/3a la dose va ridotta a 50-70 U/Kg.

Nel contesto pre-ospedaliero

- NON sono raccomandati altri antiaggreganti e, più in generale, prima della conoscenza dell'anatomia coronarica.

In particolare:

- i GPI upstream sono sconsigliati,
- non vi sono elementi ostativi, ma nemmeno evidenze a favore sulla terapia con inibitori P2Y12.

In sala di emodinamica

- potrà essere somministrato un GPI.

L'impiego dei GPI, essendo associato ad un aumento dei sanguinamenti, va riservato a casi selezionati con profilo rischio/beneficio favorevole ovvero con elevato rischio ischemico (definito sulla base di caratteristiche cliniche, anatomiche o procedurali di elevata complessità) e basso rischio emorragico.

Dovranno inoltre essere applicate le strategie di riduzione del rischio emorragico già descritte nella raccomandazione 7. Resta valida l'indicazione anche per l'uso in bailout o per complicanze trombotiche.

Pazienti a rischio alto o intermedio indirizzati a coronarografia entro 72 ore

Come precedentemente esposto, in questi soggetti la scelta della terapia antitrombotica e del tempo di esecuzione della coronarografia possono essere complesse e devono tener conto di un accurato bilancio tra rischio ischemico ed emorragico.

I trattamenti previsti dalle linee guida sono i seguenti:

Al momento della diagnosi

- **Anticoagulante:** fondaparinux, enoxaparina s.c. o eparina non frazionata e.v. L'anticoagulante è da sospendere dopo la rivascolarizzazione percutanea o in vista della rivascolarizzazione chirurgica, se non diversamente indicato.
- **ASA** 150-300 mg per os oppure acetilsalicilato di lisina: dose media 250 mg e.v. (dose minima 75 mg dose massima 500 mg) se non possibile per os.
- **Secondo antiaggregante piastrinico** (inibitori reversibili o irreversibili del recettore piastrinico P2Y12: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor): non esistono al momento attuali sufficienti evidenze a favore o contro il trattamento con il secondo antiaggregante piastrinico prima della coronarografia in pazienti avviati a strategia invasiva. Vi sono dati che suggeriscono un potenziale beneficio del clopidogrel o del ticagrelor, ma non possono essere considerati definitivi. Diversamente, sulla base dei risultati dello studio ACCOAST [Montalescot G. 2013], il prasugrel è controindicato prima dell'esecuzione della coronarografia.

Al momento della PCI

- **Anticoagulante:** i pazienti che al momento della diagnosi non hanno ricevuto un trattamento anticoagulante o hanno ricevuto fondaparinux dovranno essere trattati con eparina non frazionata 70-100 UI/kg (50-70 UI/Kg se uso pianificato di GPI). Eventuali integrazioni dell'eparina possono essere implementate sulla base dei valori target di ACT.
In alternativa può essere considerata la bivalirudina e.v. (bolo 0,75 mg/kg, seguita da infusione di 1,75 mg/kg/h fino a 4 ore dopo la PCI).
L'enoxaparina e.v. dovrebbe essere presa in considerazione solo nei pazienti che sono stati precedentemente trattati con questo farmaco

seguendo le seguenti regole:

- nessuna integrazione se l'ultima iniezione s.c. risale a < 8 ore prima,
- bolo di 0,3 mg/kg e.v. se l'ultima iniezione s.c. risale a ≥8 h prima.
- **inibitore del recettore P2Y12:** nei pazienti che non abbiano iniziato prima il 2° antiaggregante, è raccomandata la somministrazione di ticagrelor 180 mg o prasugrel 60 mg o clopidogrel 600 mg. Ticagrelor e prasugrel vanno preferiti al clopidogrel, a meno che non sussistano controindicazioni.
- **GP IIb/IIIa:** ne è previsto un impiego selettivo in situazioni di bail-out o per complicanze trombotiche. Possono essere presi in considerazione anche nel corso di procedure ad alto rischio in pazienti senza o con breve (<6h) pre-trattamento con DAPT.

Commento critico del gruppo di lavoro

Anticoagulanti

*Il GdL ritiene utile supportare l'uso routinario di **fondaparinux** dal momento della diagnosi nei pazienti con SCA NSTEMI, sulla base di un più favorevole bilancio rischio/beneficio.*

Infatti, nello studio OASIS-5 su più di 20.000 pazienti, fondaparinux 2.5 mg s.c./die è risultato non inferiore rispetto all'enoxaparina rispetto agli endpoint ischemici (morte, infarto o ischemia refrattaria a 9 giorni) ed associato a una significativa maggior riduzione dei sanguinamenti maggiori in ospedale [HR 0,52 (95% CI 0,44, 0,61)] e della mortalità a 30 giorni [2,9% vs. 3,5%; HR 0,83 (95% CI 0,71, 0,97)] [Yusuf S. 2006].

Nei pazienti in terapia con fondaparinux, al momento della PCI deve essere somministrata una dose standard di eparina non frazionata (70-100 UI/Kg) che può e deve essere ridotta in caso di uso pianificato dei GPI (50-70 UI/kg) (Steg P.G. Am Heart J. 2010). Dati dal registro svedese "Quality Registry Swedeheart" su oltre 40.000 pazienti con

SCA NSTEMI hanno confermato i dati dello studio Oasis-5 nonostante i pazienti in questo registro avessero un profilo di rischio molto più elevato sia in termini di rischio ischemico che emorragico [Szummer K 2015].

La **bivalirudina**, sulla base dei risultati dello studio MATRIX [Leonardi S. 2016] che mostra pari efficacia e sicurezza rispetto ad UFH e dei costi elevati, è da riservare a pazienti selezionati con elevato rischio emorragico e in alternativa a UFH + GPI.

Secondo antiaggregante piastrinico

Sulla base di evidenze derivanti dallo studio CURE [Yusuf S. 2001], l'aggiunta del clopidogrel all'aspirina era raccomandata sin dal momento della diagnosi, con dose carico di 300 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die. Lo studio CURE è stato tuttavia condotto in un'epoca nella quale il ricorso alla strategia invasiva e all'angioplastica era minoritario (43.7% e 21.2%, rispettivamente) e con tempistiche molto lunghe (mediana per la PCI = 6 giorni). Il cambio di strategia, con la velocizzazione dei tempi dell'angiografia e il ricorso molto più frequente alla PCI, hanno sollevato il quesito sull'effettiva utilità di somministrare il secondo antiaggregante piastrinico prima di conoscere l'anatomia coronarica (cosiddetto "pre-treatment"). Lo studio PLATO [Wallentin L. 2009] che ha dimostrato in epoca più recente la superiorità del ticagrelor rispetto al clopidogrel in pazienti a rischio intermedio/elevato, è stato effettuato con lo stesso disegno dello studio CURE. Pertanto questo farmaco può essere somministrato sin dal momento della diagnosi e va preferito al clopidogrel.

Bisogna, tuttavia, sottolineare il fatto che non esistono al momento attuale sufficienti evidenze per raccomandare (né per controindicare) il trattamento con il secondo antiaggregante piastrinico prima della coronarografia in pazienti avviati a strategia invasiva. L'unico studio disegnato specificamente per testare questa strategia, l'ACCOAST [Montalescot G.

2013] è stato condotto con il prasugrel e non ha documentato alcun beneficio del pretrattamento sugli eventi ischemici a fronte di un significativo aumento del rischio emorragico.

Pertanto, il GdL ritiene che il trattamento con duplice terapia antiaggregante sia rinviabile a dopo la coronarografia nella maggior parte dei pazienti avviati a strategia invasiva precoce (coronarografia <24 ore).

Per i pazienti a rischio alto o intermedio per i quali lo studio coronarografico sia effettuato (per ragioni cliniche o logistiche) in tempi più lunghi, il GdL raccomanda il trattamento con ticagrelor o, se controindicato, con clopidogrel al momento della conferma diagnostica.

Per quanto riguarda la duplice terapia di antiaggregazione iniziata per via ev con cangrelor, si veda il commento alla raccomandazione 8bis.

GP IIb/IIIa

Analogamente a quanto descritto per i pazienti con STEMI, l'impiego degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa è associato ad una riduzione significativa degli eventi ischemici [Roffi M. et Al. 2002], ma anche ad un aumento di quelli emorragici [Stone G.W.

2006]. Attualmente, ne viene pertanto raccomandato solo l'impiego selettivo durante PCI in situazioni di bail-out o per complicanze trombotiche (Roffi M. 2016). A giudizio del GdL, coerentemente con le linee guida delle società americane, i GPI possono essere presi in considerazione anche nel corso di procedure di PCI ad alto rischio, in pazienti senza o con breve (<6h) pre-trattamento con DAPT, in quanto questo è il setting nel quale tali farmaci sono stati studiati inizialmente ed hanno dato i migliori risultati clinici [Amsterdam E.A. 2014].

Raccomandazione 10**SCA-NSTE : pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica****Il GdL concorda che:**

La duplice terapia antiaggregante è generalmente indicata nella fase acuta e a lungo termine nei pazienti con SCA-NSTE anche quando trattati con la sola terapia medica: i farmaci utilizzabili in associazione all'aspirina sono clopidogrel e ticagrelor.

Nei pazienti a più elevato rischio emorragico è consigliabile utilizzare la sola aspirina.

Pazienti non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica

La rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con SCA-NSTE si associa ad un significativo miglioramento prognostico ed è per questo raccomandata dalle Linee Guida. Tuttavia, nonostante ciò, nel mondo reale una proporzione significativa di pazienti con SCA-NSTE è trattata con la sola terapia medica e cioè senza rivascolarizzazione coronarica. La scelta di questa strategia talvolta avviene dopo la coronarografia, mentre in alcuni casi si opta per non eseguire nemmeno l'esame coronarografico diagnostico [De Luca L. 2015 Oct, Puymirat E. 2012].

In alcuni casi questa scelta è dettata dall'assenza di margini per ulteriori procedure di rivascolarizzazione alla luce dell'anatomia coronarica. I pazienti trattati in modo conservativo presentano in generale una prognosi peggiore, anche in termini di mortalità, e un più elevato rischio di ricorrenza di eventi, sia a breve sia a lungo termine, rispetto ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica [Chan M.Y. 2008]. Sulla base delle evidenze disponibili [Roffi M. 2016, Menozzi A. 2017], le principali caratteristiche cliniche associate ad una strategia conservativa sono:

- età avanzata,
- insufficienza renale,
- pregresse procedure di rivascolarizzazione
- alto rischio emorragico .

I dati di letteratura documentano che i pazienti con SCA-NSTE non rivascolarizzati hanno minore probabilità di ricevere un trattamento farmacologico aderente alle raccomandazioni delle linee guida [Budaj A. 2003], con il rischio di ricevere una terapia medica sub-ottimale relativamente a più classi di farmaci (statine, ACE-inibitori, betabloccanti e terapia antitrombotica sia a breve che a lungo termine). Questo avviene in particolare quando questi pazienti vengono ricoverati in ambiente non cardiologico. Nel registro EYESHOT, espressione della pratica clinica attuale nella realtà italiana, il 41% dei pazienti con SCA-NSTE non sottoposti a rivascolarizzazione coronarica è stato dimesso senza la duplice terapia antiaggregante [De Luca L. 2015 Jul].

Il beneficio della duplice terapia antiplastrinica (DAPT) con aspirina e clopidogrel nei pazienti con SCA-NSTE gestiti con la sola terapia medica è stato dimostrato dallo studio CURE [Yusuf S. 2001], in cui tale associazione ha dimostrato di ridurre il rischio relativo di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus del 2,1% assoluto.

Recentemente in un registro retrospettivo in cui l'utilizzo del clopidogrel in associazione all'aspirina è stato valutato in una coorte di pazienti con angina instabile e SCA-NSTE trattati con la sola terapia medica, ha mostrato una significativa riduzione del rischio dell'esito composito morte + infarto miocardico nel follow-up pari al 3,9% assoluto

nell'intera popolazione studiata; in realtà in un'analisi per sottogruppi il dato era statisticamente significativo solo per i pazienti con SCA-NSTE [Solomon M.D. 2014]. Per quanto riguarda la scelta dell'antiaggregante da associare all'aspirina, in un'analisi *post-hoc* dello studio PLATO il beneficio di ticagrelor rispetto a clopidogrel nella riduzione della ricorrenza degli eventi ischemici e della mortalità nei pazienti che non hanno ricevuto rivascolarizzazione coronarica nei primi 10 giorni dopo l'evento acuto è risultato non significativamente differente da quello rilevato nella popolazione principale dello studio [Lindholm D. 2014].

Inoltre la riduzione degli eventi cardiovascolari con ticagrelor si è ottenuta indipendentemente dal riscontro di coronaropatia significativa o meno all'angiografia.

Nello studio TRILOGY, prasugrel non ha dimostrato efficacia superiore a clopidogrel in pazienti con SCA-NSTE gestiti in maniera conservativa (sia sottoposti che non sottoposti all'esame coronarografico) [Roe MT].

Le recenti Linee Guida sulla DAPT raccomandano il trattamento con duplice terapia antiaggregante per almeno 12 mesi nei pazienti con SCA-NSTE non rivascolarizzati e di preferire ticagrelor a clopidogrel a meno che il potenziale rischio emorragico non superi il beneficio antiischemico [Valgimigli M. 2018].

Commento critico del gruppo di lavoro

Al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti con SCA-NSTE e di conseguenza la prognosi degli stessi è di fondamentale importanza la corretta identificazione dei pazienti in cui escludere una strategia invasiva. La coronarografia non dovrebbe essere negata per motivazioni logistiche, cioè a causa dell'assenza del laboratorio di emodinamica "on site". In secondo luogo, la sola età avanzata, in assenza di altre condizioni patologiche o di fragilità, non dovrebbe condizionare la possibilità del paziente di ricevere il miglior trattamento.

Dato che i pazienti con SCA-NSTE gestiti in maniera conservativa sono sottorappresentati nei trial randomizzati e soprattutto considerato che i pazienti con gravi e molteplici comorbidità, che costituiscono una porzione rilevante di questa popolazione, non vengono di fatto arruolati nei trial clinici, vi è senza dubbio un bisogno ancora non risolto di definire la migliore strategia di antiaggregazione piastrinica in questi pazienti. Considerato però il rischio elevato di eventi ischemici che caratterizza questa popolazione quando è presente coronaropatia critica, la terapia antiaggregante si delinea come un elemento essenziale al fine di migliorarne la prognosi; data inoltre l'eterogeneità della popolazione è peraltro chiaro che la strategia ottimale non può essere una sola da applicarsi rigidamente a tutta la categoria di pazienti, con la conseguente necessità di modulare sia la potenza che la durata della terapia antitrombotica sulla base del bilancio tra il rischio ischemico e quello emorragico nel singolo paziente. Il GdL ritiene che il trattamento antiaggregante con la sola aspirina vada riservato ai pazienti con aumentato rischio emorragico o con verosimile infarto di tipo 2. Per i restanti pazienti con SCA-NSTE si ritiene ragionevole, in generale, il trattamento con duplice terapia antiaggregante, analogamente ai pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica.

La scelta tra clopidogrel e ticagrelor (il prasugrel non è registrato per questa indicazione) in questa categoria di pazienti dovrebbe basarsi sul bilancio fra il rischio ischemico e quello emorragico, tenendo in considerazione anche la severità e l'estensione della coronaropatia.

L'impiego di una terapia antiaggregante più potente, utilizzando ticagrelor, può essere preferibile nei pazienti a più alto rischio ischemico, come ad esempio quelli con grave ed estesa coronaropatia, e in assenza di aumentato rischio emorragico.

In questi stessi pazienti può essere considerata anche una durata della duplice terapia antiaggregante maggiore di 12 mesi.

SCA-STEMI e SCA-NSTE

- durata della duplice antiaggregazione (DAPT) nei primi 12 mesi
- prolungamento della DAPT oltre il 12° mese

Raccomandazione 11**SCA-STEMI e SCA-NSTE: durata della DAPT nei primi 12 mesi**

Il GdL concorda che:

- **al momento della dimissione è opportuno eseguire una attenta valutazione dei potenziali fattori di rischio ischemico ed emorragico.**
- **nella maggioranza dei pazienti la durata ottimale della DAPT è di 12 mesi.**
- **esiste un sottogruppo di pazienti che, presentando peculiari caratteristiche che aumentano in modo rilevante il rischio di complicanze emorragiche, dovrebbero essere sottoposti ad un regime di trattamento di durata inferiore (6 mesi).**
- **anche i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica in seguito all'ammissione in ospedale per SCA possono beneficiare della ripresa della DAPT dopo la chirurgia per 12 mesi.**

In ogni caso la prescrizione di tali farmaci dovrà essere conforme alle schede tecniche e alle regole che disciplinano il PT AIFA.

Duplica terapia antiaggregante: durata nei primi dodici mesi dopo la dimissione.

L'identificazione della durata ottimale della duplice terapia antiaggregante è stato uno dei maggiori argomenti di ricerca negli ultimi 10 anni. Lo studio CURE [Yusuf S. 2001, Mehta S.R. 2001], è stato il trial caposaldo che ha dimostrato che, indipendentemente dalla rivascolarizzazione e dall'impianto di stent, i pazienti con sindrome coronarica acuta traevano giovamento, in termini di riduzione della mortalità CV, di infarto non fatale e stroke, dalla duplice antiaggregazione con aspirina e clopidogrel continuata per 12 mesi. Questo beneficio clinico era associato a un incremento significativo del rischio di complicanze emorragiche. Alla luce di questo studio lo standard di cura per i pazienti con sindrome coronarica acuta è diventato la terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel per 12 mesi. A seguire gli studi PLATO e TRITON TIMI 38 [Lindholm D. 2014, Wiviott S.D. 2007, Montalescot G. 2009] si sono confrontati con questo gold-standard. Entrambi gli studi hanno confrontato un regime di 12 mesi a base di aspirina e clopidogrel vs. quello con aspirina e ticagrelor o prasugrel, rispettivamente.

I dati hanno evidenziato la superiorità di ticagrelor e prasugrel vs. clopidogrel, a discapito di un ulteriore incremento delle complicanze emorragiche. Da questo background e con l'ulteriore fattore di confondimento legato al tipo di stent medicati utilizzati si sono susseguiti oltre 15 RCT sull'argomento e altrettante meta-analisi. In modo riassuntivo si può affermare che l'analisi critica di questa corposa letteratura evidenzia che:

- la maggioranza degli studi sono stati condotti con regimi di DAPT basati sul clopidogrel e quindi i dati sono difficilmente trasferibili ad un contesto di trattamento ottimale con i nuovi inibitori del recettore P2Y12;
- molti studi sono stati condotti in pazienti con cardiopatia ischemica stabile o comunque con un profilo di rischio cardiovascolare basso;
- gli studi e le meta-analisi in cui predominavano i pazienti con cardiopatia ischemica stabile supportano regimi di trattamento brevi (3-6 mesi). Infatti in pazienti con cardiopatia ischemica stabile e basso rischio cardiovascolare le complicanze emorragiche da DAPT superano il potenziale beneficio in termini di riduzione di infarto e/o trombosi di stent;

- gli studi condotti in pazienti con infarto miocardico e l'unica meta-analisi [Udell J.A. 2026] condotta includendo esclusivamente pazienti con sindrome coronarica acuta supportano invece i vantaggi di un prolungamento oltre il 12° mese della DAPT.

La meta-analisi di Udell è l'unica focalizzata esclusivamente su pazienti con infarto miocardico acuto che pone l'attenzione sulla duplice terapia antiaggregante allo scopo di verificare se, regimi prolungati (tutti oltre i 12 mesi di trattamento e una media di 31 mesi di follow-up) sono effettivamente associati a un maggiore rischio di morte. Su un totale di oltre 33.000 pazienti gli Autori hanno dimostrato che regimi prolungati di DAPT non erano associati a un incremento della mortalità per tutte le cause (RR 0,92; 95%CI 0,83-1,03; $p=0,13$). Si osservava invece una riduzione significativa del rischio di eventi CV maggiori [RR 0,78 (95% CI 0,67-0,90); $P=0,001$ pari ad una riduzione assoluta del 1,09%]. In particolare si riduce il rischio di morte cardiovascolare (RR 0,85; 95% CI 0,74-0,98; pari ad una riduzione assoluta dello 0,3%), di infarto (RR 0,70; 95%CI 0,55-0,88, pari ad una riduzione assoluta dello 0,84%) e stroke (RR 0,81; 95%CI 0,68-0,97, pari ad una riduzione assoluta dello 0,31%). Era infine associato un incremento delle complicanze emorragiche maggiori (RR 1,73; 95% CI 1,19-2,50), pari ad un aumento assoluto dello 0,76%, mentre le complicanze emorragiche fatali non erano differenti (RR 0,91; 95%CI 0,53-1,58; $p=0,75$).

Pertanto i dati dei singoli studi, ma anche le meta-analisi condotte in modo corretto esclusivamente su pazienti con sindrome coronarica acuta, indicano chiaramente che per la maggioranza dei pazienti 12 mesi di trattamento con duplice terapia antiaggregante rappresenta lo standard di riferimento.

Esiste poi un sottogruppo di pazienti a maggiore rischio di sviluppare delle complicanze emorragiche.

In questi pazienti una durata più breve (6 mesi) può rappresentare un buon compromesso tra la riduzione del rischio ischemico e l'incremento del rischio emorragico. Purtroppo l'identificazione di questo sottogruppo di pazienti non è né semplice né supportata da evidenze forti. Si tratta mediamente di pazienti con comorbidità che ne aumentano il rischio di complicanze emorragiche e quindi meritevoli di una DAPT meno aggressiva (clopidogrel e durata ridotta a 6 mesi). Recentemente, è stato pubblicato il PRECISE-DAPT score [Costa F. 2017]. Questo score è applicabile alla dimissione e ha dimostrato una discreta capacità di identificare i pazienti ad alta probabilità di una complicanza emorragica. Lo score è stato costruito partendo da molteplici studi in cui i pazienti erano stati trattati con durate differenti di regimi di DAPT. Come per altri studi, l'analisi in parte è inficiata dalla miscelanea di pazienti con SCA e cardiopatia ischemica stabile e dal fatto che erano ancora presenti pazienti con stent medicati di prima generazione e l'inibitore del recettore P2Y12 più usato era il clopidogrel.

Nella popolazione di studio sono stati per prima cosa identificati i maggiori predittori di complicanze emorragiche. Questi sono stati poi integrati in uno score.

Per valori di score ≥ 25 si osservava un maggiore rischio di complicanza emorragica. I predittori integrati nello score sono:

- n. di globuli bianchi
- emoglobina
- precedente evento emorragico
- clearance della creatinina
- età

Nella tabella 1. sono elencati gli elementi che nell'ambito di una valutazione complessiva del paziente, possono essere di volta in volta considerati nel singolo paziente per definire il rapporto fra rischio ischemico e rischio emorragico.

Commento critico del gruppo di lavoro

Il GdL, in accordo con le recenti linee guida Europee della DAPT, concorda che in ogni singolo paziente sia molto importante, soprattutto al momento della dimissione, eseguire un'accurata valutazione del rischio ischemico ed emorragico. Il GdL ritiene inoltre che nella maggioranza dei pazienti con SCA (ovvero pazienti a rischio cardiovascolare elevato) il rischio ischemico prevalga quello emorragico e pertanto l'indicazione dovrebbe essere a una DAPT (aspirina + inibitore del recettore P2Y12) della durata di 12 mesi.

*Nello stesso tempo sottolinea che esistono pazienti in cui un regime più breve (6 mesi) può essere un compromesso ottimale. L'identificazione di questo sottogruppo di pazienti può essere fatta ricorrendo agli score validati in letteratura (es. PRECISE-DAPT score ≥ 25) o semplicemente **analizzando** i maggiori fattori associati ad un elevato rischio emorragico/ischemico (vedi Tab. 1).*

Il GdL ribadisce infine che anche i pazienti che hanno sospeso la DAPT perché sottoposti a bypass aorto coronarico nell'ambito di un episodio di SCA possono trarre vantaggio dalla ripresa della duplice antiaggregazione per 12 mesi o comunque per il tempo programmato in occasione della SCA.

Tab. 1 Variabili di rischio ischemico ed emorragico da valutare ai fini della durata della DAPT

Aumentato rischio ischemico	Aumentato rischio emorragico
▪ STEMI	▪ Anamnesi di sanguinamento maggiore
▪ Diabete	▪ Sanguinamento in corso di DAPT
▪ Ateromasi vascolare polidistrettuale	▪ Età avanzata (> 75anni)
▪ Insuff. renale cronica (VFG<60 ml/min)	▪ Pregressi TIA e/o stroke
▪ Recidiva di SCA	▪ Terapia anticoagulante orale
▪ Pregressa trombosi di stent	▪ In programma intervento chirurgico maggiore
▪ Fumo di sigaretta	▪ Anemia cronica (indicativamente Hb ≤ 10 g/dL)
▪ Coronaropatia multivasale e/o diffusa	▪ Insuff. renale cronica (VFG<60 ml/min)
▪ Coronaropatia critica non rivascularizzata/ rivascularizzazione coronarica incompleta	▪ Insufficienza renale in dialisi
▪ Severa disfunzione ventricolare sinistra	▪ Basso peso corporeo (BMI<18,5)
▪ Stenting dell'ultimo vaso residuo	▪ Precise-DAPT Score ≥ 25
▪ Biforcazione trattata con 2 stent	▪ Terapia cronica con corticosteroidi/FANS
▪ Stent impiantati e/o lesioni trattate ≥ 3	▪ Malattia neoplastica in atto
▪ Lunghezza totale stent >60 mm	
▪ Impianto di scaffold biorassorbibili	

Raccomandazione 12

SCA-STEMI e SCA-NSTE: prolungamento della DAPT oltre il 12° mese

Il GdL concorda che ad un anno dall'evento acuto è obbligatorio:

- **valutare la compliance/tollerabilità della DAPT in corso,**
- **definire il rischio ischemico residuo,**
- **fare un'analisi attenta del rischio emorragico.**

La scelta di prolungare la DAPT oltre il 12° mese con ticagrelor 60 mg x 2/die dovrebbe essere motivata dalla forte convinzione che, nello specifico paziente, prevalgono i potenziali benefici di riduzione del rischio ischemico sul rischio emorragico.

In ogni caso la prescrizione di tale farmaco dovrà essere conforme alla scheda tecnica e alle regole che disciplinano il PT cartaceo AIFA, trasformato a livello regionale in un PT on line da compilare attraverso il sito del progetto sole*.

* www.progetto-sole.it

Duplice terapia antiaggregante: prolungamento oltre il dodicesimo mese

Storicamente la DAPT è stata somministrata per 12 mesi dopo una sindrome coronarica acuta o dopo l'impianto di uno o più stent medicati. Negli ultimi 10 anni si sono susseguite due spinte culturali differenti rispetto al prolungamento della DAPT oltre il dodicesimo mese. La prima era indotta dalla osservazione di un eccesso di trombosi di stent molto tardive, oltre il primo anno, dopo impianto di stent medicato (in particolare per gli stent di prima generazione) [Galløe A.M. 2017]. La seconda dalla constatazione che un numero non trascurabile di eventi ischemici si verificava dopo il primo anno. Questi eventi erano rappresentati da reinfarti e morti per causa cardiaca e nel 50% dei casi erano indipendenti dalla lesione indice del primo evento [Johansson S. 2017, Stone G.W. 2011].

Lo studio DAPT [Mauri L. 2014] è stato promosso e portato a termine per rispondere al primo problema. Un totale di 9.961 pazienti con SCA o cardiopatia ischemica stabile che avevano raggiunto il primo anno di DAPT senza complicanze venivano randomizzati a sospendere la DAPT o a continuarla per ulteriori 18 mesi. Lo studio ha incluso nella maggioranza

dei casi una DAPT con aspirina e clopidogrel (65%) mentre il restante 35% erano in prasugrel e nessun paziente era in ticagrelor.

Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa dell'esito composito (morte + IMA + stroke) (-1,6% assoluto con HR 0,71; 95% IC 0,59-0,85) e della trombosi di stent (-1% assoluto con HR 0,29; 95% IC 0,17-0,48).

Questo era associato però a un incremento significativo del numero di complicanze emorragiche moderate o gravi (+1% assoluto 95% IC 0,4-1,5 P< 0,001) e ad un trend di incremento per la morte per ogni causa.

I dati dello studio DAPT però meritano alcune considerazioni:

- la maggioranza dei pazienti presentava una cardiopatia ischemica stabile (meno di un terzo aveva una SCA STEMI o NSTEMI al momento dell'evento indice);
- una quota non indifferente di pazienti era stata trattata con stent medicati di prima generazione che ora non sono più in commercio;
- la maggioranza degli eventi tardivi si è verificata nel sottogruppo di pazienti con stent medicato di prima generazione;
- le sotto-analisi nei pazienti con infarto

miocardico acuto mostravano un trend differenziale rispetto ai pazienti con cardiopatia ischemica stabile con un netto vantaggio a favore dei regimi più prolungati di DAPT.

I dati dello studio DAPT [Kereiakes D.J. 2016, Yeh R.W. 2016] sono stati infine impiegati per generare uno score. Questo score integra predittori di rischio ischemico ed emorragico.

I pazienti che a un anno dalla PCI hanno uno score di 2 sono quelli a maggiore probabilità di beneficiare di un prolungamento oltre l'anno della DAPT.

Le variabili integrate nello score sono:

- età
- pregresso infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica,
- ipertensione arteriosa,
- vasculopatia periferica,
- fumo attivo negli ultimi due anni,
- storia di scompenso cardiaco o frazione di eiezione <30%,
- creatinemia >2 mg/dL o dialisi.

Lo studio PEGASUS TIMI 54 [Bonaca M.P. 2015] è stato invece ideato e condotto per capire se una DAPT prolungata a base di aspirina e ticagrelor fosse stata in grado di migliorare l'outcome a lungo termine dei pazienti con infarto miocardico acuto. Infatti molteplici dati da registri sottolineano come 1 paziente su 5 dopo il primo anno dall'infarto miocardico ha una recidiva di infarto o stroke o muore per causa cardiovascolare. Il trial PEGASUS TIMI 54 ha arruolato e randomizzato 21.162 pazienti a aspirina vs. aspirina + ticagrelor 90 mg x 2 vs. aspirina + ticagrelor 60 mg x 2. I criteri di inclusione erano infarto miocardico nei precedenti 1-3 anni, età di almeno 50 anni e almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- età \geq 65 anni,
- diabete mellito in terapia farmacologica,
- ulteriore antecedente IMA,
- insuff. renale cronica (VFG <60 ml/min),
- malattia coronarica multivasale.

L'esito primario di efficacia era composito (morte CV + infarto + stroke), mentre quello di sicurezza era l'incidenza di emorragie maggiori (classificazione TIMI). Dopo 3 anni, il trattamento con ticagrelor ha ridotto significativamente l'esito primario vs placebo (ticagrelor 90 mg x 2 : -1,19% assoluto HR 0,85; 95% CI 0,75-0,96; ticagrelor 60 mg x 2 : -1,27% assoluto HR 0,84; 95% CI 0,74-0,95). Questo risultato è stato però associato a un incremento significativo dell'incidenza di complicanze emorragiche vs placebo (ticagrelor 90 mg x 2 : +1,54% assoluto HR 2,69; 95% CI 1,96-3,70; ticagrelor 60 mg x 2 : +1,24% assoluto HR 2,32; 95% CI 1,68-3,21) con un aumento assoluto del 4,65% dei casi di sospensione del trattamento per emorragie.

Come per lo studio DAPT anche lo studio PEGASUS TIMI 54 ha prodotto innumerevoli sottoanalisi utili a identificare i pazienti che possono trarre maggiore vantaggio da una DAPT oltre il dodicesimo mese.

Tali sottogruppi sono rappresentati in particolare da pazienti:

- in cui la DAPT viene tollerata senza complicanze nei primi 12 mesi e pertanto si riesce a eseguire un prolungamento senza interruzioni,
- con coronaropatia multi vasale,
- con diabete mellito in terapia farmacologica,
- con vasculopatia periferica sintomatica.

Commento critico del gruppo di lavoro

Il GdL concorda che la decisione di prolungare la DAPT oltre i 12 mesi può essere presa solo in seguito ad una attenta valutazione clinica del paziente a un anno dall'evento acuto e dopo aver eseguito un bilancio fra il potenziale beneficio ischemico ed il rischio emorragico. Il GdL è concorde nel giudicare i dati dello studio DAPT non più trasferibili alla pratica clinica odierna. Il vantaggio assicurato da clopidogrel è limitato ed era principalmente ottenuto in pazienti con stent medicati

di prima generazione; inoltre, oggi la maggioranza dei pazienti sono al dodicesimo mese di una terapia con ticagrelor o prasugrel e non clopidogrel. Quindi anche il DAPT score ha un'applicazione limitata essendo generato da pazienti che hanno ricevuto trattamenti non più attuali. Contrariamente, i dati del PEGASUS TIMI 54 sono più trasferibili alla realtà terapeutica attuale.

Il GdL è concorde nell'osservare che il prolungamento della DAPT oltre il 12° mese con ticagrelor 60 mg/die ha dimostrato da un lato di ridurre il rischio ischemico, ma dall'altro di incrementare in modo non marginale il rischio di complicanze emorragiche, e che tale rischio non debba essere sottovalutato.

La scelta di prolungare la DAPT oltre il 12° mese deve quindi essere il frutto di un attento bilancio fra il rischio ischemico residuo e una profonda analisi del rischio emorragico (vedi anche tab.1).

Il GdL ritiene che ogni paziente, a distanza di 11-12 mesi dall'infarto miocardico, deve effettuare una visita cardiologica di controllo durante la quale è fondamentale appurare i seguenti aspetti:

- **Compliance e tollerabilità alla DAPT** nei primi 12 mesi con un nuovo inibitore P2Y12,
- eventuali complicanze emorragiche in corso di DAPT,
- necessità di eseguire interventi chirurgici o altri interventi nel corso dei mesi successivi,
- aggiuntivi fattori di rischio ischemico (diabete mellito in terapia farmacologica, vasculopatia periferica sintomatica, malattia coronarica multivasale o plurime rivascolarizzazioni o plurimi pregressi infarti miocardici).

Con questi elementi il clinico può stimare il potenziale rapporto fra i benefici e i rischi e pertanto decidere o meno per il prolungamento oltre il dodicesimo mese della DAPT.

Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica acuta e concomitante fibrillazione atriale

Terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica acuta e concomitante fibrillazione atriale

L'evenienza di SCA associata a fibrillazione atriale (FA), indipendentemente dall'esecuzione di un'angioplastica coronarica con l'impianto di stent, è ormai di riscontro frequente (circa il 6-8% dei pazienti con SCA). In questi casi esiste l'indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO) in aggiunta alla DAPT, la cosiddetta triplice terapia. La stessa indicazione esiste per i pazienti già in FA sottoposti ad angioplastica coronarica elettiva, evenienza ancora più frequente dal momento che si stima che circa il 20% dei pazienti con FA andrà incontro nel corso della vita ad un intervento di rivascolarizzazione coronarica percutanea con impianto di stent [Kralew S. 2011]. Recenti studi randomizzati: PIONEER AF PCI [Gibson C.M. 2016], REDUAL PCI [Cannon C.P. 2017], a cui si aggiunge il parere di esperti, sono stati alla base dei documenti di consenso e delle linee guida per la gestione della terapia antitrombotica nei pazienti con SCA/stenting coronarico e FA. In mancanza di studi clinici randomizzati di adeguate dimensioni le raccomandazioni per la gestione di tale scenario clinico provengono infatti da documenti di consenso [Lip G.Y. 2014] o linee guida [Kirchof P. 2016, Valgimigli M et al. Eur Heart J 2017, Steffel J. 2018]

Anticoagulazione con farmaci antagonisti della vitamina K

La triplice terapia riduce il rischio di stroke e trombosi di stent, ma nello stesso tempo aumenta significativamente il rischio di emorragie maggiori rispetto alla doppia antiaggregazione piastrinica o al warfarin da soli [Singh P.P. 2011]. Il rischio di emorragie maggiori in corso di triplice terapia è di circa il 2% nel primo mese e del 4-12% nel primo anno di trattamento [Paikin J.S. 2010]. Per tale motivo la durata della triplice terapia dovrebbe essere limitata ad 1-6 mesi passando successivamente ad una duplice terapia con warfarin e aspirina oppure clopidogrel fino a 12 mesi e continuando poi a

ungo termine una monoterapia con warfarin. Un unico RCT, il WOEST, ha finora testato la possibilità di omettere l'aspirina in pazienti in warfarin sottoposti ad angioplastica coronarica, dimostrando che una doppia terapia con warfarin e clopidogrel rispetto alla tripla terapia con warfarin, clopidogrel e aspirina comporta meno complicanze emorragiche senza aumento degli eventi trombotici ed in particolare trombosi di stent [Dewilde W.J. 2013]. Nonostante i dati di sicurezza possano essere considerati positivi, le caratteristiche dello studio e la numerosità del campione non consentono però di trarre conclusioni definitive rispetto agli esiti di efficacia quali trombosi di stent e morte. Questo grosso limite, come vedremo, è evidente anche in alcuni studi effettuati con i NAO.

Anticoagulazione con anticoagulanti orali diretti (NAO)

Con l'avvento dei NAO (in alternativa al warfarin si pone il problema del loro utilizzo nei pazienti con concomitanza di FA e SCA.

L'unico studio clinico condotto con i NAO nella FA nel quale era consentito che i pazienti potessero assumere la doppia antiaggregazione piastrinica è lo studio RE-LY. In corso di tale studio circa 800 pazienti hanno ricevuto, per un certo periodo di tempo, una terapia concomitante con aspirina e clopidogrel. Tale terapia ha comportato un aumento del rischio di emorragie maggiori (HR 2.31) ancora più elevato rispetto all'aumentato rischio emorragico (HR 1.60) osservato con l'associazione di un singolo antiaggregante piastrinico [Dan A.L. 2013].

Nei pazienti in triplice terapia il rischio assoluto di emorragie maggiori è risultato più basso con dabigatran 110 mg in confronto a dabigatran 150 mg e warfarin, anche se le differenze, in considerazione del ridotto numero di pazienti, non sono risultate statisticamente significative.

Una serie di studi condotti con i NAO (due pubblicati, PIONEER AF-PCI con rivaroxaban e REDUAL PCI con dabigatran; due in corso

AUGUSTUS con apixaban ed ENTRUST AF-PCI con edoxaban) sono stati pianificati per valutare sicurezza ed efficacia di una terapia combinata a base di NAO e doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel o ticagrelor) oppure singola antiaggregazione (clopidogrel o ticagrelor) nei confronti della triplice terapia tradizionale a base di warfarin + aspirina e clopidogrel/ticagrelor).

Lo studio PIONEER AF-PCI ha dimostrato che rivaroxaban a dose ridotta (15 mg/die in monosomministrazione) in combinazione con un inibitore P2Y12 (clopidogrel ed in una minoranza di casi ticagrelor) o molto ridotta (2.5 mg x 2) in associazione a doppia antiaggregazione piastrinica ha dimostrato una frequenza di emorragie inferiore rispetto alla triplice terapia standard con warfarin, aspirina e clopidogrel [Gibson C. M. 2016]. La numerosità del campione però, anche per ammissione degli autori dello studio, non consente di trarre alcuna conclusione sull'efficacia degli schemi posologici proposti. Inoltre, non esistono studi di numerosità adeguata che dimostrino l'efficacia di rivaroxaban 15 mg/die nella prevenzione dello stroke nella FA e attualmente la sola dose a carico del SSN nella FA è quella di 20 mg/die; la dose di 15 mg/die è riservata esclusivamente all'insuff. renale: VFG fra 15 e 50 mL/min).

Lo studio REDUAL-PCI è giunto alle stesse conclusioni dimostrando un simile effetto sui sanguinamenti, in quanto la duplice terapia con dabigatran a dosi piene (110 mg o 150 mg x 2) in combinazione con un inibitore P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor) ha dimostrato un'incidenza di emorragie inferiore rispetto alla triplice terapia standard con warfarin, aspirina e clopidogrel/ticagrelor. In questo studio era incluso un esito secondario composito di efficacia comprendente eventi tromboembolici (IMA, ictus o embolia sistemica), morte, o rivascolarizzazione non pianificata.

La frequenza di tale esito è stata del 13,7% nel braccio con terapia doppia rispetto al 13,4% nel gruppo con warfarin in tripla terapia e ciò ha soddisfatto i criteri predeterminati di non-inferiorità (HR 1,04; IC 95%, da 0,84 a 1,29) [Cannon C.P. 2017].

Inoltre, entrambe le dosi di dabigatran hanno prove di efficacia nella prevenzione dello stroke nella FA.

Il *sample size* dei due studi attualmente pubblicati (PIONEER AF-PCI e REDUAL-PCI), in attesa dei due studi in corso (AUGUSTUS e ENTRUST-AF), non consente di trarre conclusioni definitive sull'efficacia e sicurezza delle duplici combinazioni antitrombotiche rispetto ad una triplice terapia con warfarin o NAO a dosi piene in associazione a doppia antiaggregazione piastrinica.

Sulla base dei pochi studi disponibili e dell'esperienza clinica il GdL esprime le seguenti considerazioni:

A. SCELTA DELLA STRATEGIA DA PREFERIRE E SUA GESTIONE NEL TEMPO

Nel paziente con FA e SCA il trattamento di riferimento, scaturito sostanzialmente da considerazioni di ordine fisiopatologico, è rappresentato dalla triplice terapia (un anticoagulante orale + aspirina + clopidogrel) da protrarre per un breve periodo di 1 - 6 mesi in base alla valutazione del rischio emorragico, di quello ischemico o di trombosi di stent. Se il paziente era già in trattamento con un anticoagulante orale continuare il farmaco in essere.

Se in triplice terapia, come anticoagulante viene utilizzato un AVK

Su base empirica, può essere proponibile una modulazione dell'intensità di trattamento mantenendo un range di INR tra 2 e 2.5. In tale scenario, in aggiunta ad AVK e ASA, è preferibile evitare i nuovi inibitori P2Y12 (ticagrelor e soprattutto prasugrel).

Se in triplice terapia, come anticoagulante viene utilizzato un NAO

È proponibile usarlo alla dose più bassa che si è dimostrata efficace per la prevenzione dello stroke nella FA (per dabigatran è consigliabile la bassa dose/die di 110 mg x 2).

Le dosi di 15 mg/die per rivaroxaban, di 2,5 mg x 2 al giorno per apixaban e di 30 mg/die per edoxaban vanno utilizzate solo in presenza dei criteri approvati per la riduzione della dose nella prevenzione dello stroke nella FA.

Oltre i primi 1 - 6 mesi

La triplice terapia dovrebbe essere ridotta a una duplice terapia con anticoagulante orale associato ad aspirina oppure a clopidogrel fino a 12 mesi.

Oltre il dodicesimo mese il trattamento a lungo termine usuale è la monoterapia con anticoagulante orale, salvo casi particolari ad alto rischio ischemico.

Duplici terapia

La possibilità di effettuare dall'inizio una duplice terapia con AVK e clopidogrel omettendo l'aspirina in alternativa alla triplice terapia **non** è attualmente raccomandabile come prassi routinaria e va riservata a specifiche condizioni cliniche in particolare nei pazienti con un rischio emorragico particolarmente elevato.

Se la riduzione del rischio emorragico è l'obiettivo clinico prioritario, in accordo con i risultati degli studi RE-DUAL e PIONEER AF si può considerare la somministrazione di un NAO + un singolo antiaggregante (clopidogrel o ticagrelor, quest'ultimo in casi selezionati ad alto rischio coronarico).

Le dosi giornaliere di dabigatran potranno essere di 150 mg x 2 o 110 mg x 2 e quelle di rivaroxaban di 15 mg (tale dosaggio però non è autorizzato nella FA al di fuori dell'insuff. renale).

B. ALCUNI SUGGERIMENTI SUL COMPORTAMENTO DA TENERE RISPETTO ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA NELLA FASE ACUTA DELLA SCA IN PRESENZA DI FIBRILLAZIONE ATRIALE IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI DI SCA

Nello STEMI e nel NSTEMI inviato a coronarografia immediata:

- somministrare ASA prima di arrivare in sala di emodinamica,
- non somministrare eparina sodica e.v prima dell'arrivo in emodinamica,
- somministrare eparina a basso dosaggio (50-60 UI/Kg) in emodinamica in caso di angioplastica coronarica.

Nel NSTEMI in trattamento con AVK:

- mantenere INR intorno a 2 prima della coronarografia,
- somministrare eparina sodica e.v. a basso dosaggio (50-60 UI/Kg) in caso di angioplastica coronarica. A discrezione dell'operatore evitare eparina se INR > 2,5.

Nel NSTEMI in trattamento con NAO:

- sospendere NAO 12-24 ore prima della coronarografia,
- somministrare eparina in caso di angioplastica coronarica.

In tutti i casi:

- utilizzare accesso radiale come prima scelta,
- utilizzare come secondo antiaggregante il clopidogrel,
- evitare, se possibile, l'utilizzo di inibitori GP IIb/IIIa e comunque se ritenuto dall'operatore solo in "bailout",
- proseguire la TAO con lo stesso anticoagulante orale in atto in precedenza.

ALLEGATI

1. Switch tra inibitori del recettore P2Y12
2. Gestione clinica dell'allergia all'aspirina
3. La gestione del follow-up dei pazienti con SCA.

Allegato 1.

Switch tra inibitori orali del recettore P2Y12

Nella pratica quotidiana si verificano frequentemente scenari clinici in cui si rende necessario modificare lo schema di duplice terapia antiaggregante in corso. Questo interessa principalmente gli inibitori del recettore P2Y12 con il passaggio da clopidogrel a uno dei nuovi (ticagrelor, prasugrel) o viceversa. Solitamente gli scenari possibili sono due:

- **UPGRADE: necessità di passare da clopidogrel a un inibitore del recettore P2Y12 più potente.**

Tale passaggio viene eseguito per garantire al paziente una maggiore inibizione piastrinica. Lo scenario tipico si verifica nel paziente già in trattamento con clopidogrel o pretrattato in un centro spoke o in un reparto non cardiologico con clopidogrel [Diodati J.G. 2013, Ottani F. 2018]. Diversi fattori quali SCA-STEMI, recidiva di sindrome coronarica acuta, reinfarto intra-ospedaliero, caratteristiche angiografiche di alto rischio, trombosi di stent, spingono il medico che prende in carico il paziente a optare per un trattamento antiaggregante più potente (ticagrelor o prasugrel). Tale upgrade va eseguito a quadro coronarografico noto in sala di emodinamica o subito dopo la fine della procedura di rivascularizzazione.

- **DOWNGRADE: necessità di passare da un nuovo inibitore del recettore P2Y12 (ticagrelor, prasugrel) a clopidogrel.**

Tale passaggio si rende generalmente necessario per l'occorrenza di una complicanza (più o meno grave) in corso di trattamento con prasugrel o ticagrelor. Nella maggioranza dei casi si tratta di una complicanza emorragica (tale da richiedere l'intervento di un medico o trasfusioni o comunque interventi per gestirla) che quindi spinge il clinico a cercare una soluzione antiaggregante

meno aggressiva per ridurre il rischio di recidive emorragiche. È importante che tali downgrade siano fatti solo in pazienti con complicanze emorragiche gravi per le quali il rischio di recidiva è effettivamente clinicamente rilevante. In caso di sanguinamenti minori l'eventuale indicazione al downgrade andrà valutata in base al rischio ischemico del paziente e alla distanza dalla procedura. Nei pazienti in trattamento con ticagrelor un altro motivo di possibile downgrade è l'insorgenza di dispnea riconducibile al farmaco che non recede dopo alcuni giorni e pregiudica in modo importante la qualità di vita e la compliance del paziente [Parodi G. 2015].

- **Necessità di passare da un nuovo inibitori del recettore P2Y12 all'altro (da ticagrelor a prasugrel o viceversa).**

Si tratta di scenari clinici molto rari come ad esempio una trombosi di stent o reinfarto in corso di trattamento con ticagrelor o prasugrel o ad esempio comparsa di dispnea da ticagrelor in un paziente ad alto rischio ischemico nel quale non si ritiene opportuno ridurre l'intensità di inibizione piastrinica.

In considerazione del fatto che non esistono evidenze forti e conclusive a sostegno della scelta di eseguire o meno un upgrade o un downgrade fra le terapie antiaggreganti disponibili, il GdL non formula raccomandazioni e si limita alle seguenti osservazioni:

- le operazioni di switch (soprattutto di downgrade) devono essere limitate allo stretto necessario e solo dopo una accurata e profonda stima dei potenziali rischi e benefici.
- Nel caso si decida di eseguire uno switch, sulla base delle linee guida disponibili [Valgimigli M. 2018] e dell'esperienza clinica, [Angiolillo D.J. 2017] si consiglia di seguire, a seconda dello scenario clinico, le seguenti modalità:

UPGRADE DA CLOPIDOGREL A TICAGRELOR

Indipendentemente dal timing di somministrazione dell'ultima dose di clopidogrel, si consiglia di somministrare una dose di carico di ticagrelor di 180 mg, seguita da una somministrazione giornaliera di 90 mg x 2.

UPGRADE DA CLOPIDOGREL A PRASUGREL

Indipendentemente dal timing di somministrazione dell'ultima dose di clopidogrel, si consiglia di somministrare una dose di carico di prasugrel di 60 mg, seguita da una somministrazione giornaliera di 10 mg.

DOWNGRADE DA TICAGRELOR A CLOPIDOGREL

A distanza di 24 ore dall'ultima dose di ticagrelor, si consiglia di somministrare una dose di carico di clopidogrel di 600 mg, seguita da una somministrazione giornaliera di 75 mg.

DOWNGRADE DA PRASUGREL A CLOPIDOGREL

A distanza di 24 ore dall'ultima dose di prasugrel, si consiglia di somministrare una dose di carico di clopidogrel di 600 mg, seguita da una somministrazione giornaliera di 75 mg.

CAMBIO DA TICAGRELOR A PRASUGREL

A distanza di 24 ore dall'ultima dose di ticagrelor, si consiglia di somministrare una dose di carico di prasugrel di 60 mg, seguita da una somministrazione giornaliera di 10 mg.

CAMBIO DA PRASUGREL A TICAGRELOR

A distanza di 24 ore dall'ultima dose di prasugrel, si consiglia di somministrare una dose di carico di ticagrelor di 180 mg, seguita da una somministrazione giornaliera di 90 mg x 2.

Allegato 2.

Gestione clinica dell'allergia all'aspirina

Allergia vera all'acido acetilsalicilico: definizione e gestione clinica

Gli studi che coinvolgono pazienti con cardiopatia ischemica, che pertanto sono in trattamento con aspirina (indipendentemente dalla dose), segnalano una percentuale variabile di casi con eventi avversi quali intolleranza e/o ipersensibilità all'aspirina [Steg P.G. 2005].

INTOLLERANZA ALL'ASPIRINA

L'intolleranza all'aspirina è definita come la presenza di sintomi gastrici ripetuti, costanti e fastidiosi per la qualità della vita causati dall'assunzione cronica di basse dosi di aspirina. Nei pazienti con documentata intolleranza all'aspirina è opportuno somministrare, in cronico, un altro antiaggregante quale clopidogrel, piuttosto che perseverare nella prescrizione di aspirina rischiando una bassa compliance da parte del paziente.

Tale approccio non è perseguibile quando è clinicamente necessario un regime di DAPT. Pertanto nei mesi in cui il regime di DAPT è considerato obbligatorio, all'inibitore del recettore P2Y12 dovrà essere obbligatoriamente affiancata l'aspirina al più basso dosaggio efficace e per il tempo minimo indispensabile [Lambrakis P. 2011].

Il GdL, sulla scorta dei dati disponibili in letteratura, è concorde nell'affermare che l'intolleranza all'aspirina non può essere considerata una causa di mancata prescrizione della DAPT nel peri e post infarto.

È quindi fondamentale un approfondito colloquio con il paziente affinché comprenda che mentre l'intolleranza all'aspirina, seppur fastidiosa per la qualità della vita, non pregiudica la sua prognosi, la mancata assunzione di aspirina e quindi della DAPT nel post infarto lo espone ad un significativo incremento del rischio di morte e reinfarto.

IPERSENSIBILITÀ (ALLERGIA) ALL'ASPIRINA

L'ipersensibilità all'aspirina può essere su base farmacologica o immunologica. Quella su base farmacologica è mediata dall'inibizione della via della ciclo-ossigenasi (COX1) e non deve essere considerata una vera allergia.

Quella su base immunologica è mediata dalle IgE e può essere anche potenzialmente grave. Le reazioni di ipersensibilità sono generalmente o RESPIRATORIE o CUTANEE o SISTEMICHE. Le reazioni cutanee sono le più frequenti [Ramanuja S. 2006, Pfaar O. 2006].

Ad oggi non esistono test laboratoristici affidabili per diagnosticare una ipersensibilità all'aspirina e il meccanismo fisiopatologico che ne è alla base. PERTANTO L'ESECUZIONE DI ACCERTAMENTI PER CERCARE SISTEMATICAMENTE L'ALLERGIA ALL'ASPIRINA È SCONSIGLIATA. Il riscontro di ipersensibilità è esclusivamente anamnestico.

GESTIONE DEI PAZIENTI CON IPERSENSIBILITÀ ALL'ASPIRINA

Nei pazienti che non richiedono una DAPT, l'opzione è quella di eseguire in cronico un

trattamento con solo clopidogrel. Lo studio CAPRIE (CAPRIE Steering Committee 1996) ha dimostrato che un trattamento con solo clopidogrel vs. solo aspirina è efficace e pertanto i pazienti con ipersensibilità sono da candidare a clopidogrel 75 mg/die a tempo indeterminato.

I pazienti candidati alla DAPT invece, dopo la fase acuta che può essere gestita utilizzando gli antiaggreganti ev, devono ricevere l'inibitore del recettore P2Y12 più indicato per la loro patologia di base ed eseguire un tentativo di introduzione dell' aspirina tramite un protocollo di desensibilizzazione.

I casi di ipersensibilità all'aspirina refrattari ai protocolli di desensibilizzazione sono molto rari (<5%), pertanto un tentativo deve sempre essere eseguito.

Alcuni autori hanno anche documentato il successo della procedura di desensibilizzazione anche in pazienti con reazioni di ipersensibilità sistemiche maggiori quali shock anafilattico ed edema della glottide [Bianco M. 2016].

Il GdL considera però eccessivo correre il rischio di reazioni potenzialmente fatali in questa categoria di pazienti e ritiene che la DESENSIBILIZZAZIONE rimanga una procedura fortemente caldeggiata per ogni tipo di ipersensibilità, ESCLUSI i pazienti con anamnesi documentata di SHOCK ANAFILATTICO o EDEMA DELLA GLOTTIDE.

PROTOCOLLO DI DESENSIBILIZZAZIONE ALL'ASPIRINA

Esistono molteplici tipi di protocolli e nessuno si è dimostrato superiore all'altro. Tutti prevedono la somministrazione di dosi incrementali nel tempo con monitoraggio dei potenziali eventi avversi. Una volta che il protocollo si è concluso con successo è possibile assumere regolarmente una bassa dose giornaliera di aspirina (75-100 mg). E' molto importante che il paziente non interrompa l'assunzione di aspirina dopo il trattamento di desensibilizzazione, esclusi i casi in cui deve poi essere sospesa a tempo indefinito. Infatti anche solo 3 giorni di mancata assunzione annullano l'effetto della desensibilizzazione che a quel punto il processo deve essere ripetuto dall'inizio. Nel paragrafo successivo è riportato un esempio di schema di desensibilizzazione che ha dimostrato una buona frequenza di successo.

PAZIENTI NON CANDIDABILI A DESENSIBILIZZAZIONE O IN CUI LA DESENSIBILIZZAZIONE FALLISCE

In un numero esiguo di pazienti o perché hanno presentato gravissime reazioni avverse o perché la desensibilizzazione fallisce cade la possibilità di somministrare aspirina. In questi casi nessun dato è disponibile per pianificare una strategia efficace.

Le uniche due opzioni possibili, basate esclusivamente sulla pratica clinica sono le seguenti:

- mantenere il paziente in monoterapia con inibitore del recettore P2Y12
- associare all'inibitore del recettore P2Y12 indobufene (200 mg x 2/die). Non esiste però alcuno studio che ne abbia valutata l'efficiacia clinica nell'ambito di una DAPT, indicazione per la quale inoltre l'uso del farmaco è off label.

ESEMPIO DI PROTOCOLLO DI DESENSIBILIZZAZIONE ALL'ASPIRINA

Prendere 4 bustine di Cardirene® 75 mg (per un totale di 300 mg) e diluirle in 30 ml di soluzione fisiologica. Tale diluizione consente di ottenere una soluzione con una concentrazione di 10 mg/ml. Le dosi devono essere somministrate per os con una siringa da insulina. Il tempo 0 è la prima somministrazione a cui seguono cadenzate secondo la tempistica indicata nella Tab. 2 le dosi successive.

Tab. 2 schema di desensibilizzazione tratto da Rossini R. 2008

Tempo (min)	Dose di aspirina (mg)	Quantità da somministrare (ml)
0	1	0,1
30	5	0,5
60	10	1
90	20	2
210	40	4
220	100	10

Allegato 3.

La gestione del follow-up dei pazienti con SCA

La gestione del paziente che ha superato la fase intraospedaliera di una SCA è un problema complesso che richiede strutture organizzative flessibili e competenze specifiche in grado di determinare un ottimale controllo dei fattori di rischio CV, di favorire l'assunzione dei trattamenti farmacologici raccomandati, l'aderenza agli stessi ed a stili di vita corretti a medio-lungo termine e di programmare un follow-up clinico-strumentale "personalizzato".

Gli obiettivi di questo approccio sono il miglioramento della prognosi, con riduzione dell'incidenza di nuovi eventi CV fatali e non fatali e una minore evoluzione verso lo scompenso cardiaco manifesto, con conseguente riduzione delle ospedalizzazioni e quindi dei costi assistenziali.

E' importante, in un'ottica di gestione "in rete", definire gli attori coinvolti nella gestione del follow-up ed i rispettivi compiti.

Si deve inoltre considerare che, secondo le LG attuali, tali pazienti, sia che siano stati sottoposti a rivascolarizzazione (percutanea o cardiocirurgica) o trattati in modo conservativo, devono essere sottoposti a DAPT per almeno 12 mesi con la possibilità di continuare tale terapia oltre il 12° mese nei pazienti che presentano un rischio trombotico residuo elevato (vedi pag. 38). La DAPT viene di norma eseguita associando ASA a ticagrelor o prasugrel, considerato che il clopidogrel è di fatto limitato a coloro che presentano controindicazioni all'utilizzo dei precedenti. Ticagrelor e prasugrel sono soggetti a PT AIFA; nella nostra Regione la loro prescrizione è stata limitata ai cardiologi ospedalieri. Nelle varie realtà regionali, a seconda dell'organizzazione scelta, i controlli clinici a 6 e 12 mesi sono possibili presso gli ambulatori delle cardiologie ospedaliere, ma anche fuori dell'ospedale attraverso una stretta collaborazione con i cardiologi presenti sul territorio. La condivisione di protocolli gestionali

della fase post-acuta è una condizione indispensabile per la realizzazione di programmi comuni di prevenzione secondaria. Inoltre il coinvolgimento di tutti gli attori (cardiologi, infermieri e MMG) potrà essere sinergico ed efficace solo se gli obiettivi, gli strumenti, le modalità di applicazione e la definizione dei compiti saranno condivisi.

Sulla scorta di quanto sopra riportato si propone la realizzazione di un percorso di presa in carico per i primi 12 mesi di follow-up per i pazienti colpiti da SCA (STEMI, NSTEMI ed angina instabile). Tale percorso si dovrebbe applicare ai pazienti che non presentano altra patologia CV cronica quale ad es. la disfunzione ventricolare sinistra per i quali esistono percorsi dedicati secondo protocolli provinciali/aziendali a cui si rimanda. Nella definizione di tali protocolli gestionali è importante considerare che le LG sconsigliano l'utilizzo routinario di test provocativi nel paziente asintomatico dopo PTCA per l'identificazione di eventuale ischemia residua, definendo inappropriati tali esami nei primi 2 anni dopo la PTCA. Non è quindi necessario programmare controlli strumentali routinari come test provocativi di ischemia e/o ecocardiogramma da stress. Sempre di più è invece rimarcata l'importanza di indurre modifiche degli stili di vita fornendo indicazioni di buona pratica clinica, anche attraverso l'offerta di percorsi ambulatoriali dedicati.

Una proposta di follow-up

Tutti i pazienti dovranno eseguire:

- una visita cardiologica entro 30 gg (obbligatoria) di cui si dovrebbe fornire l'appuntamento al momento della dimissione;
- una visita cardiologica di controllo a 6 mesi (opzionale) da definire in rapporto allo stato clinico del paziente e alle condizioni organizzative vigenti a livello delle singole realtà;
- una visita cardiologica di controllo a 12 mesi (obbligatoria).

Controllo entro 30 giorni

Da eseguire presso l'ambulatorio divisionale in regime di post dimissione.

In tale occasione verranno rivalutati:

- il quadro clinico,
- le modifiche degli stili di vita,
- la compliance e la tollerabilità della terapia farmacologica,
- la presenza/assenza di "questioni cliniche aperte".

Se il paziente ha concluso il suo percorso ospedaliero (terapia ottimizzata, non necessità di eseguire specifiche procedure diagnostico-terapeutiche) si dovrebbe programmare il percorso di follow-up e l'esecuzione degli esami biomorali di controllo (emocromo, glicemia, creatinina, Na e K sierici, colesterolo tot. e HDL, trigliceridi, GOT, GPT, CPK) da eseguire prima del controllo successivo di cui dovrebbe essere fornito l'appuntamento. In tale occasione, sarebbe opportuno che nella relazione clinica venisse segnalata l'eventuale presenza dei criteri per il prolungamento della DAPT oltre il 12° mese, ribadendo che la decisione definitiva dovrà comunque essere presa in occasione della visita cardiologica a 12 mesi.

Visita cardiologica a 6 mesi (opzionale)

Da eseguire, quando programmata in occasione della visita a 30 giorni, presso l'ambulatorio divisionale o presso gli ambulatori cardiologici sul territorio, a seconda dell'organizzazione locale. In tale occasione verranno rivalutati:

- il quadro clinico,
- gli esami biomorali,
- le modifiche degli stili di vita,
- la compliance e la tollerabilità della terapia farmacologica.

Si dovrebbero inoltre programmare gli esami biomorali di controllo (emocromo, glicemia, creatinina, Na e K sierici, colesterolo tot. e HDL, trigliceridi, GOT, GPT, CPK) da eseguire poco prima del controllo a 12 mesi.

Visita cardiologica a 12 mesi

Da eseguire presso l'ambulatorio divisionale o presso gli ambulatori cardiologi presenti sul territorio, a seconda dell'organizzazione locale. In tale occasione il paziente verrà rivalutato circa:

- il quadro clinico,

- gli esami biomorali,
- le modifiche degli stili di vita,
- la compliance e la tollerabilità della terapia farmacologica,
- la necessità di proseguire la DAPT oltre i 12 mesi sulla base dei principi riassunti nella raccomandazione n. 12 (vedi pag 38).

Nel caso si decida per la prosecuzione della DAPT oltre il 12° mese si dovrà compilare il PT informatizzato sulla piattaforma SOLE e programmare controlli periodici (mediamente ogni 6-8 mesi) per l'intera durata del trattamento.

Nel caso si decida per la sospensione della DAPT il paziente sarà riaffidato al MMG con indicazione ad eseguire una visita cardiologica all'anno.

Bibliografia

- Abtan J.** et Al. Efficacy and safety of cangrelor in preventing periprocedural complications in patients with stable angina and acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. The CHAMPION PHOENIX Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2016; 9:1905-13.
- Amsterdam E.A.** et Al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndrome *JACC* 2014 (64)24:e139-228.
- Angiolillo D.J.** Et Al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies *Circulation*. 2017;136(20):1955-1975.
- Austin D,** et al. High-bolus dose tirofiban compared with abciximab in primary percutaneous coronary intervention: a propensity score-matched outcome study. *EuroIntervention*. 2015;10:1187-94.
- Bhatt D.L.** et Al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2330-1.
- Bhatt D.L.** et Al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368:1303-13.
- Bianco M.** et Al. Efficacy and Safety of Available Protocols for Aspirin Hypersensitivity for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Survey and Systematic Review. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e002896.
- Bonaca M.P.** et Al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- Bonello L.** et Al. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(22):2267-2276.
- Budaj A.** et Al. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2003;146:999-1006.
- Cannon C.P.** et Al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:1513-1524.
- Capodanno D.** et Al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:253-262.
- CAPRIE** Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- Cavender M.A.** et Al. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;384(9943):599-606.
- Chan M.Y.** et Al. Becker RC, Harrington RA, et al. Noninvasive, medical management for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:397-407.
- Chatterjee S.** et Al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome: meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168:915-921.
- Christ G.** et Al. Platelet inhibition by abciximab bolus-only administration and oral ADP receptor antagonist loading in acute coronary syndrome patients: the blocking and bridging strategy. *Thromb Res*. 2013;132:e36-41.
- Collet J.P.** et Al. ATOLL Investigators. A direct comparison of intravenous enoxaparin with unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention (from the ATOLL trial). *Am J Cardiol* 2013;112:1367-1372.
- Collinson P.** et Al. Type 2 myocardial infarction: the chimaera of cardiology? *Heart* 2015; 101: 1697-1703.
- Costa F.** et Al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials *Lancet* 2017; 389: 1025-34.
- Dan A.L.** et Al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634-640.

De Luca G. et Al. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-2713.

De Luca G. et Al. Platelet GP IIb-IIIa Receptor Antagonists in Primary Angioplasty: Back to the Future. *Drugs*. 2015;75:1229-53.

De Luca L. et Al. Contemporary antithrombotic strategy in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study. *Eur Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015 Jul;1:168-78.

De Luca L. et Al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT study *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Oct;4:441-52.

Dewilde W.J. et Al. WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label randomized, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.

Diodati J.G. et Al. Effect on platelet reactivity from a prasugrel loading dose after a clopidogrel loading dose compared with a prasugrel loading dose alone: Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients (TRIPLET): a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):567-74.

Dorler J. et Al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954-61.

Erlinge D. et Al. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-1142.

Fabris E. et Al. Long-term mortality and prehospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2017;103:1515-1520.

Federazione Italiana di Cardiologia. Documento di Consenso. Sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST. *G Ital Cardiol* 2009;10 (Suppl 1-6):25S-43S.

Fung A.Y. et Al. Abbreviated infusion of eptifibatide after successful coronary intervention The BRIEF-PCI (Brief Infusion of Eptifibatide Following Percutaneous Coronary Intervention) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):837-45.

Galløe A.M. et Al. SORT OUT II Investigators. 10-Year Clinical Outcome After Randomization to Treatment by Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):616-624.

Gibson C.M. et Al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI *N Engl J Med* 2016; 375:2423-2434.

Grimfjård P. et Al. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019 Jan 28. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz002. [Epub ahead of print]

Gurm H.S. et Al. Comparative effectiveness and safety of a catheterization laboratory-only eptifibatide dosing strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001880.

Han Y. et Al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1336-46.

Harrington R.A. et Al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361:2318-29.

Hellis S.G. et al for the FINESSE Investigators. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.

Herrmann H.C. et Al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:917-24.

Hobl E.L. et Al. Morphine Decreases Clopidogrel Concentrations and Effects. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JACC* 2014; 63(7):630-5.

Hofmann R. et Al. DETO2X-SWEDEHEART Investigators. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1240-1249.

Ibanez B. et Al, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie-

ty of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39,(2):119–177.

ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669–685.

Jobs A. et Al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017; 390(10096):737–746

Johansson S. et Al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):53.

Kassaian S.E. et al. Comparison of 1-year Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention Receiving Intracoronary Bolus Only Versus Intracoronary Bolus Plus Infusion of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. *Critical Pathways in Cardiology*. 2016; 15(3):89-94.

Katritsis D.G. et Al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32(1):32-40.

Kereiakes D.J. et Al. DAPT Study Investigators. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 31;67(21):2492-2502.

Kirchhof P. et Al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962.

Koul S. et Al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989–2997.

Kraleiv S. et Al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PloS One* 2011; 6:e24964.

Lambrakis P. et Al. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2:263-70.

Leonardi S. et Al. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial. *BMJ* 2016;354:i4935.

Liem A. et Al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomised trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:600-604.

Lindholm D. et Al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35:2083-93.

Lip G.Y.H. et Al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute corpercutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute cardiac Care. *Eur Heart J* 2014; 35: 3155-3179.

Mauri L. et Al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

Mehta S.R. et Al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.

Menozi A. et Al. Patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed without coronary revascularization: A population needing treatment improvement. *Int J Cardiol*. 2017;245:35-42.

Metha S.R. et Al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.

Milasinovic D. et Al. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):48-54.

Montalescot G. et Al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/1. IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-366.

Montalescot G. et Al. 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;373:723-731.

Montalescot G. et Al. ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.

Montalescot G. et Al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016-1027.

Morrison LJ et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-2692.

Mottillo S. et Al. Effect of Fixed-Bolus (5,000 Units) Unfractionated Heparin Before Primary Percutaneous Coronary Intervention on Activated Clotting Time, Time Flow, and All-Cause Mortality. *Am J Cardiol.* 2017;119:178-185.

National Institute for Health and Clinical Excellence (2013) Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further cardiovascular disease <https://www.nice.org.uk/guidance/cg172>

Navarese E.P. et Al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Feb 19;158(4):261-270.

Ottani F. et Al. Switching from clopidogrel to prasugrel to protect early invasive treatment in acute coronary syndromes: Results of the switch over trial. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 15;255:8

Paikin J.S. et Al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *circulation* 2010;121:2067-2070.

Parodi G. et Al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1601-1606.

Parodi G. et Al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(1):e001593.

Parodi G. et Al. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2015,4(6) 555-560.

Pavesi P.C. et Al. L'evoluzione delle Unità di Terapia Intensiva Cardiologica nell'era della rete interospedaliera Hub e Spoke. Analisi dell'attività in Emilia-Romagna dal 2002 al 2007. *G Ital Cardiol* 2011;12:31-42.

Perdoncin E. et Al. The comparative efficacy of bivalirudin is markedly attenuated by use of radial access: insights from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Eur Heart J.* 2016;37:1902-1909.

Pfaar O. et Al. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:161-166.

Puymirat E. et Al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of proved long-term survival: FAST-MI (French Registry of acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:893-902

Rakowski T. et Al. Impact of acute infarct-related artery patency before percutaneous coronary intervention on 30-day outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the EUROMAX trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* Pubblicato on line il 20/02/2017 <https://doi.org/10.1177/2048872617690888>.

Ramanuja S. et Al. Approach to ASA allergy in cardiovascular patients. *Circulation* 2006;110:e1-e4.

Roe M.T. et Al for the TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N engl J Med* 2012;367:1297-1309.

Roffi M. et Al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2016 37:267-315.

Roffi M. et Al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes Gradient of benefit related to the revascularization strategy *Eur Heart J* 2002;23:1441-1448.

Rossini R. et Al. Aspirin Desensitization in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions With Stent Implantation *Am J Cardiol* 2008;101:786-789.

Saaby L. et Al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014; 127:295-302.

Safley D.M. et Al. Impact of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Contemporary Percutaneous

Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovascular Interventions* 2015;8:1574-1582.

Sandoval Y. et Al. Cardiac troponin changes to distinguish type 1 and type 2 myocardial infarction and 180-day mortality risk. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3:317-332.

Schulz S. et Al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:2285-2294.

Shahzad A. et Al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-1855.

Silvain J. et Al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1359-1367.

Silvain J. et Al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.

Silvain J. et Al. P2Y12 receptor inhibition and effect of morphine in patients undergoing primary PCI for ST-segment elevation myocardial infarction. The PRIVATE-ATLANTIC study. *Thromb Haemost.* 2016;116:369-378.

Singh P.P. et Al. Safety and efficacy of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients needing long-term anticoagulation. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2011; 5:23-31

Solomon M.D. et Al. Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2249-2257.

Steffel J. et Al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal* (2018) 00, 1-64

Steg P.G. et Al. Hypersensitivity to aspirin in patients with coronary artery disease : rapid desensitisation is feasible e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2005;3(37).

Steg P.G. et Al for the PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-2141.

Steg P.G. et Al. Fondaparinux with Unfractionated heparin during Revascularization in Acute coronary syndromes (FUTURA/OASIS 8): a randomized trial of intravenous unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes initially treated with fondaparinux. *Am Heart J.* 2010 Dec;160 (6):1029-1034

Steg P.G. et Al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207-2217.

Stone G.W. et Al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-2216.

Stone G.W. et Al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2193-2204.

Stone G.W. et Al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226-235.

Stone G.W. et Al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:27-38.

Stub D. et Al. Air versus oxygen in ST segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143-2150.

Szummer K. et Al. Association Between the Use of Fondaparinux vs Low-Molecular-Weight Heparin and Clinical Outcomes in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2015;313(7):707-716.

The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

Thygesen K. et Al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:2551-2567.

Udell J.A. et Al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* 2016, 37, 390-399

Valgimigli M. et Al. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By drOpping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of PRasugrel given at loading dose) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:268-277.

Valgimigli M. et Al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018 Jan 14;39(3):213-260.

Van't Hof A.W.J. et Al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2) a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-546.

Wallentin L. et Al for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in patient with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.

Wiviott S.D. et Al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.

Yeh R.W. et Al. DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2016;315(16):1735-49.

Yusuf S. et Al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.

Yusuf S. et Al. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes (OASIS 5). *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.

Zeymer U. et Al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:305-312.

Zeymer U. et Al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid iv. and 300 mg po. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost* 2017;117:625-635.

