

POSITION PAPER

Documento ANMCO/SICI-GISE sulla terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute

Leonardo De Luca¹, Leonardo Bolognese², Marco Valgimigli³, Roberto Ceravolo⁴, Gian Battista Danzi⁵, Emanuela Piccaluga⁶, Serena Rakar⁷, Alberto Cremonesi⁸, Francesco Maria Bovenzi⁹, a nome del Gruppo di Lavoro dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) (vedi Appendice)

¹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma

²Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico, Ospedale San Donato, Arezzo

³Thoraxcenter, Erasmus MC, Rotterdam, Olanda

⁴U.O. di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

⁵Divisione di Cardiologia, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV)

⁶Divisione di Cardiologia, Ospedale L. Sacco, Milano

⁷Divisione di Cardiologia, Ospedale Cattinara - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

⁸Dipartimento Cardiovascolare, GVM Care and Research, Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA)

⁹Dipartimento Cardio-Respiratorio, Ospedale Campo di Marte, Lucca

Antiplatelet therapy is the cornerstone of the pharmacologic management of patients with acute coronary syndrome (ACS). Over the last years, several studies have evaluated old and new oral or intravenous antiplatelet agents in ACS patients. In particular, research was focused on assessing superiority of two novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonists (i.e., prasugrel and ticagrelor) over clopidogrel. Several large randomized controlled trials have been undertaken in this setting and a wide variety of prespecified and *post-hoc* analyses are available that evaluated the potential benefits of novel antiplatelet therapies in different subsets of patients with ACS. The aim of this document is to review recent data on the use of current antiplatelet agents for in-hospital treatment of ACS patients. For each drug or class of drugs, strong evidence and/or areas of uncertainty that warrant further research are highlighted by examining 10 subgroups of patients with ACS.

Key words. Acute coronary syndrome; Antiplatelet agents; Aspirin; Cangrelor; Clopidogrel; Prasugrel; Ticagrelor.

G Ital Cardiol 2013;14(12):839-866

La terapia antiaggregante rappresenta il cardine del trattamento farmacologico dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA)¹ (Figura 1).

La possibilità di ottenere un'ottimale inibizione piastrinica era nata dai vantaggi dimostrati dall'aspirina (ASA) nella malattia cerebrovascolare^{2,3}, ed in seguito confermata dall'aggiunta all'ASA di una tienopiridina per la prevenzione della trombosi di stent⁴⁻⁷. Le tienopiridine sono pro-farmaci i cui metaboliti attivi agiscono come antagonisti del recettore piastrini-

co dell'adenosina difosfato (ADP), inibendo l'aggregazione e l'attivazione piastrinica⁸. La ticlopidina, tienopiridina di prima generazione, ha dimostrato, in associazione all'ASA, una maggiore efficacia nella riduzione del rischio di trombosi di stent quando paragonata alla sola ASA o all'associazione ASA e warfarin⁴⁻⁷.

Nella pratica clinica il clopidogrel, tienopiridina di seconda generazione, ha largamente sostituito la ticlopidina, grazie alla sua maggiore biodisponibilità e praticità di utilizzo, nonché per la minore associazione con effetti collaterali (principalmente neutropenia)⁸. Il clopidogrel inibisce l'aggregazione piastrinica attraverso l'antagonismo selettivo ed irreversibile dei recettori piastrinici dell'ADP, sottotipo P2Y₁₂; il metabolita attivo viene prodotto a seguito di biotrasformazione epatica mediata dal citocromo P450⁸. L'efficacia del trattamento a lungo termine con clopidogrel, in aggiunta al trattamento standard con ASA, è stata sancita dallo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)⁹ che ha documentato una riduzione significativa rispetto al placebo dell'incidenza dell'endpoint combinato, comprendente mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus, nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE). Lo studio ha randomizzato 12 562 pazienti a ricevere, in doppio cieco, placebo o una dose di carico di 300 mg di clopidogrel, seguita

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Il dr. Leonardo De Luca dichiara di aver ricevuto onorari per relazioni a congressi e Advisory Board da parte di AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Lilly e The Medicines Company. Il dr. Leonardo Bolognese dichiara di aver ricevuto onorari per relazioni a congressi e Advisory Board da parte di AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Lilly e The Medicines Company. Il dr. Marco Valgimigli dichiara di aver ricevuto onorari per relazioni a congressi, Advisory Board e/o grant di ricerca da parte di Abbott Vascular, AstraZeneca, CID, Cordis, Correvio, Daiichi Sankyo, Lilly, Medtronic, Merck, Sanofi-Aventis, St. Jude, Terumo e The Medicines Company. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Leonardo De Luca U.O. di Cardiologia Interventistica, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Via Portuense 700, 00149 Roma
e-mail: leo.deluca@libero.it

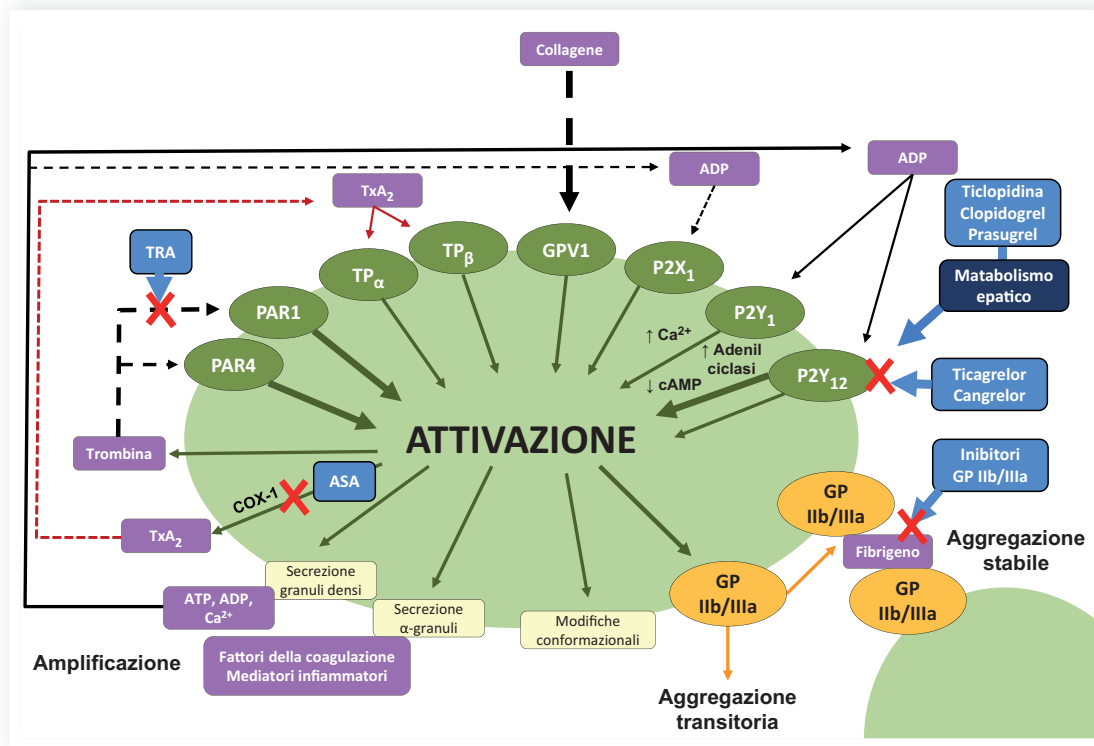


Figura 1. Possibili meccanismi di attivazione piastrinica e modalità d'azione dei principali antiaggreganti piastrinici. ASA, aspirina; COX-1, ciclossigenasi-1; GP, glicoproteina; TRA, antagonisti del recettore della trombina; TxA₂, trombossano A₂.

da una dose giornaliera di 75 mg per i 12 mesi successivi⁹. La somministrazione di clopidogrel ha prodotto un effetto precoce, significativo già dopo il primo giorno di trattamento, che si è mantenuto stabile dopo 1 anno, con una riduzione del rischio relativo (RR) dell'endpoint complessivo del 20%¹⁰. Tutti gli eventi che componevano l'endpoint primario hanno mostrato lo stesso andamento: singolarmente, il rischio di infarto miocardico è risultato ridotto del 23%, la mortalità cardiovascolare del 7% e l'ictus del 14%. Il beneficio è stato accompagnato da un aumento significativo del rischio di emorragie minori (che sono risultate circa il doppio nel gruppo trattato con clopidogrel) e di emorragie maggiori (RR aumentato del 30%), ma non di emorragie minacciose per la vita, con un beneficio clinico netto a favore del clopidogrel^{11,12}. Circa un quinto dei pazienti dello studio CURE sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI); questo gruppo di pazienti è stato oggetto di uno studio prospettico *ad hoc*, il PCI-CURE¹³, il cui obiettivo era di valutare se, in aggiunta all'ASA, il trattamento con clopidogrel prima della PCI, seguito da una terapia a lungo termine, riducesse l'incidenza dell'endpoint combinato, costituito in questo caso da morte cardiovascolare, infarto miocardico e rivascolarizzazione d'urgenza, rispetto a una strategia comprendente la sola ASA. I risultati hanno indicato una riduzione significativa del 30% dell'endpoint nel gruppo randomizzato a clopidogrel, senza differenze significative in termini di emorragie maggiori¹³. I due studi (CURE e PCI-CURE) hanno validato la dose di 300 mg di clopidogrel, mentre studi successivi hanno testato dosi di carico superiori (600-900 mg) documentando una più rapida e intensa inibizione piastrinica e una riduzione degli eventi avversi precoci con le dosi più elevate¹⁴. Tali elevati dosaggi di clopidogrel, utilizzati sistematicamente in pretrattamento, hanno

iniziato l'uso sistematico nelle SCA ad alto rischio di efficaci antiaggreganti¹⁵ somministrati per via endovenosa quali gli inibitori del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) (eptifibatide, tirofiban, abciximab), a lungo utilizzati nel trattamento precoce delle SCA, ed oggi raccomandati, con uso selettivo, specialmente in sala di emodinamica in *bail-out* o in caso di evidenza angiografica di trombosi intracoronarica¹⁶.

Nonostante la documentata efficacia, il clopidogrel presenta un importante limite: la risposta antiaggregante indotta è molto variabile; circa il 25% dei pazienti trattati risulta "resistente" o iporesponsivo, ovvero mostra un'elevata attività piastrinica residua¹⁷. Le ragioni di questo fenomeno, clinicamente rilevante in quanto espone ad un incremento del rischio di morte, infarto e ictus^{17,18}, sono molteplici (Figura 2). Tale "resistenza" al clopidogrel è stata osservata soprattutto nei pazienti che presentano condizioni di iperreattività piastrinica come i diabetici, gli anziani, o pazienti con SCA sottoposti a PCI^{17,18} in cui anche l'aumento della dose di carico di clopidogrel sembra non essere sufficiente a garantirne l'efficacia clinica¹⁹⁻²¹. Il clopidogrel presenta una ridotta biodisponibilità: l'85% del farmaco viene idrolizzato da esterasi plasmatiche in metabolita inattivo e solo il 15% è disponibile per i processi di biotrasformazione epatica. Il metabolismo epatico che genera il metabolita attivo è catalizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, i cui geni presentano un notevole grado di polimorfismo. La risposta farmacologica al clopidogrel è quindi influenzata da varianti genetiche^{22,23}: alcuni alleli conferiscono una diminuita funzione enzimatica, con una conseguente riduzione della concentrazione della forma attiva del farmaco. Tra i diversi polimorfismi, quello più comune è il CYP2C19*2, una variante allelica che comporta una perdita di funzione dell'attività enzimatica con una ri-

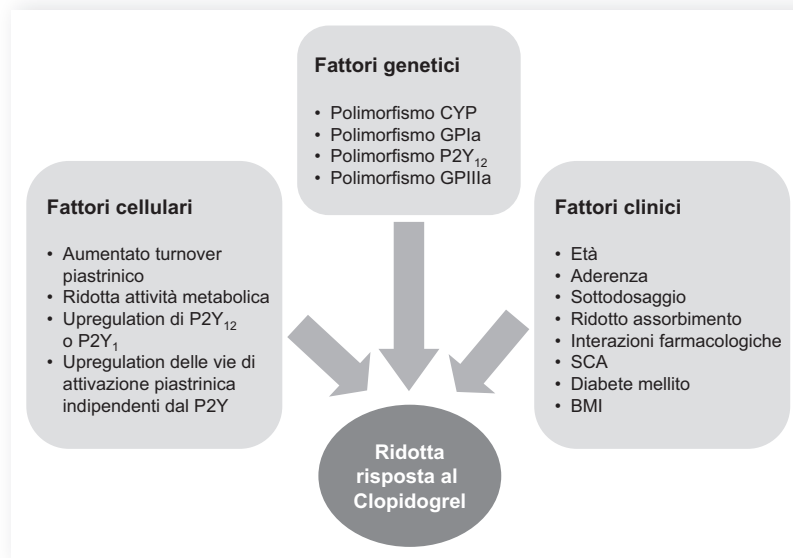


Figura 2. Fattori associati alla ridotta risposta al clopidogrel. BMI, indice di massa corporea; CYP, citocromo P450; GP, glicoproteina; SCA, sindrome coronarica acuta.

duzione fino ad un terzo sia della farmacodinamica che della farmacocinetica del clopidogrel²⁴. In base alla diversa capacità di metabolizzazione del clopidogrel si distinguono metabolizzatori rapidi, intermedi e lenti²⁵. Anche il recettore dell'ADP P2Y₁₂ presenta un certo grado di polimorfismo genico che interessa il sito di legame e la sua attività metabolica, modulando in questo modo l'attività biologica del clopidogrel²⁶.

L'effetto del clopidogrel è influenzato inoltre da interazioni farmacologiche che riguardano prevalentemente i processi metabolici epatici mediati dal citocromo P450. In particolare alcuni inibitori di pompa protonica (es. omeprazolo ma non pantoprazolo) possono ridurre l'efficacia del clopidogrel inibendo l'attività dell'isoenzima CYP2C19²⁷⁻²⁹; l'atorvastatina, metabolizzata dal CYP3A4, analogamente può ridurre la concentrazione attiva del farmaco e l'inibizione piastrinica indotta³⁰. Sulla scorta di queste interazioni farmacocinetiche, nel 2009 la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso un avviso relativo alla riduzione di efficacia derivante dalla concomitante somministrazione di omeprazolo e clopidogrel e ha raccomandato di evitare la co-assunzione di clopidogrel ed esomeprazolo, cimetidina, fluconazolo, ketoconazolo, felbamato, fluoxetina³¹. Tuttavia il trial COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial), che ha successivamente randomizzato più di 3700 pazienti coronaropatici all'aggiunta di omeprazolo o placebo alla duplice terapia antiaggregante, ha dimostrato una netta riduzione degli eventi emorragici gastrointestinali a favore dell'omeprazolo (hazard ratio [HR] 0.34, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.18-0.64, p<0.001), senza alcuna interazione apparente con gli eventi cardiovascolari (HR 0.99, IC 95% 0.68-1.44, p=0.96)³².

I limiti descritti, ancor più marcati con la formulazione generica del clopidogrel³³, hanno costituito la premessa per la ricerca di ulteriori strategie terapeutiche e di nuovi farmaci antiaggreganti più potenti e con una minore variabilità di risposta interindividuale, che consentissero di ottenere un'ottimale inibizione dell'attivazione piastrinica³⁴⁻³⁶, indipendentemente dallo status delle varianti genetiche correlate al metabolismo epatico (Figura 3)^{34,37,38}.

I NUOVI INIBITORI ORALI DEL RECETTORE PIASTRINICO P2Y₁₂

Negli ultimi anni la ricerca nell'ambito della terapia antiplastrinica nelle SCA è stata soprattutto focalizzata sulla valutazione della superiorità di due nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂, il prasugrel e il ticagrelor, successivamente introdotti sul mercato, rispetto allo *standard of care*, il clopidogrel.

Il prasugrel è una tienopiridina di terza generazione, antagonista selettivo ed irreversibile del recettore ADP P2Y₁₂, che dai risultati dei trial clinici e per il profilo farmacologico sembra possedere la capacità di superare le limitazioni associate alla somministrazione del clopidogrel^{39,40}. Il trial clinico di riferimento che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del prasugrel a confronto con il clopidogrel è il TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction): uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, che ha arruolato 13 608 pazienti con SCA (10 074 con SCA-NSTE e 3534 con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) da sottoporre a PCI⁴¹. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose di carico di clopidogrel 300 mg o prasugrel 60 mg, seguita da una terapia di mantenimento di 75 mg e 10 mg rispettivamente, per 6-15 mesi, in associazione ad ASA (Figura 4)⁴¹. L'endpoint primario, costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico ed ictus non fatale, è stato osservato nel 12.1% dei pazienti del gruppo clopidogrel contro il 9.9% del gruppo prasugrel (HR prasugrel vs clopidogrel 0.81; IC 95% 0.73-0.90; p<0.001); tale incidenza risultava significativa al terzo giorno e persisteva durante tutto il periodo di follow-up. La differenza osservata era largamente dovuta ad una riduzione del tasso di incidenza di infarto miocardico non fatale (9.7% per clopidogrel vs 7.4% per prasugrel; p<0.001), mentre non vi erano differenze nel tasso di ictus e morte per cause cardiovascolari⁴¹. Il gruppo prasugrel presentava inoltre una riduzione significativa di rivascolarizzazioni urgenti e trombosi di stent,

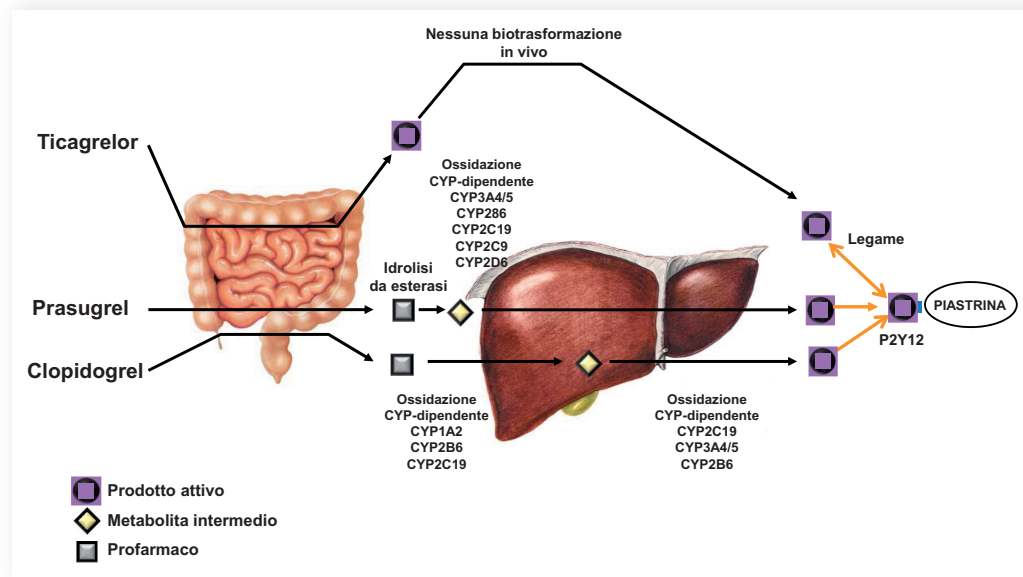


Figura 3. Processi di biotrasformazione di clopidogrel, prasugrel e ticagrelor.
CYP, citocromo P450.
Modificata da Schömig³⁴.

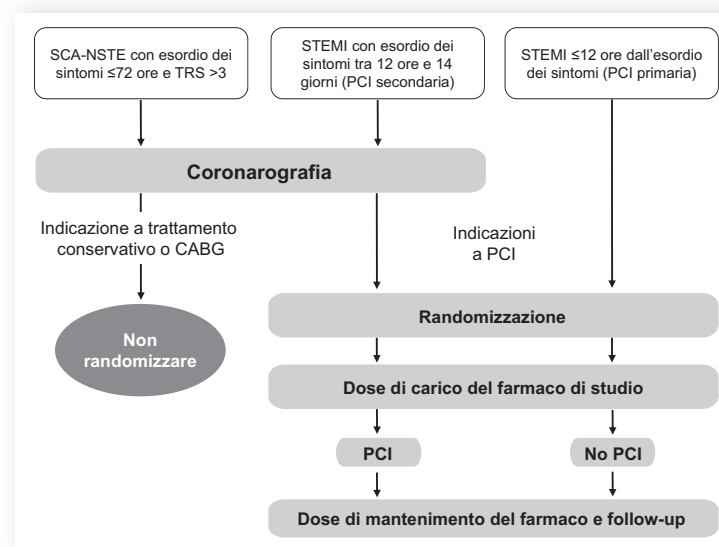


Figura 4. Disegno dello studio TRITON-TIMI 38.
CABG, bypass aortocoronarico; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI, angioplastica coronaria; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TRS, TIMI risk score.

indipendentemente dal tipo di stent utilizzato (medicato o convenzionale)⁴².

In questo studio il principale endpoint di sicurezza era rappresentato dai sanguinamenti maggiori che sono stati osservati nel 2.4% dei pazienti trattati con prasugrel contro l'1.8% con clopidogrel (HR prasugrel vs clopidogrel 1.32; IC 95% 1.03-1.68; $p=0.03$) con un aumento del RR di sanguinamenti maggiori del 32%; inoltre nel gruppo prasugrel è stato osservato un maggior tasso di emorragie minacciose per la vita (1.4 vs 0.9%; $p=0.01$) e di emorragie fatali (0.4 vs 0.1%; $p=0.002$)^{41,43}. Nonostante l'incremento del rischio di sanguinamento, il beneficio clinico netto, comprendente mortalità per tutte le cause, even-

ti ischemici e sanguinamenti maggiori, risultava favorevole per il prasugrel. Un'analisi *post-hoc* ha individuato tre sottogruppi di pazienti in cui il beneficio clinico netto (protezione antischemica e rischio emorragico) del prasugrel era sfavorevole: pazienti con storia di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) (che rappresentano una controindicazione assoluta al prasugrel a causa del significativo aumento delle emorragie maggiori e fatali registrato in questo sottogruppo del TRITON-TIMI 38); pazienti di età ≥ 75 anni e pazienti di peso < 60 kg (controindicazione relativa)^{41,44}.

Il ticagrelor rappresenta il capostipite di una nuova classe di inibitori diretti del recettore piastrinico ADP P2Y₁₂^{33,45,46}. A

DOCUMENTO ANMCO/SICI-GISE SULLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE NELLE SCA

differenza delle tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel) che si legano in maniera covalente e inattivano permanentemente il recettore piastrinico, il ticagrelor inibisce in maniera reversibile lo stesso recettore: non previene il legame dell'ADP, ma agisce impedendone l'attivazione e la conseguente modificazione conformazionale che porta all'attivazione della proteina G^{33,45,46}. Il ticagrelor inoltre, diversamente dal clopidogrel e dal prasugrel, non è un pro-farmaco, non richiede quindi processi di biotrasformazione epatici per la produzione del metabolita attivo^{33,45,46} (Tabella 1).

L'efficacia e la sicurezza del ticagrelor sono state valutate nel trial clinico PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes)⁴⁷, studio randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato ticagrelor (dose di carico di 180 mg seguita da 90 mg x 2/die) con clopidogrel (dose di carico di 300-600 mg seguita da 75 mg/die), entrambi aggiunti al trattamento con ASA, in 18 624 pazienti con SCA (STEMI e SCA-NSTE) arruolati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi (Figura 5). A differenza dello studio TRITON-TIMI 38 in cui i pazienti erano indirizzati alla PCI, nel PLATO i pazienti con SCA potevano andare incontro a qualsiasi strategia terapeutica (invasiva o conservativa) (Tabella 2). L'endpoint primario composito era rappresentato da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico ed ictus; il principale endpoint di sicurezza era costituito dai sanguinamenti maggiori (compresi quelli associati ad eventuali interventi di bypass

Tabella 2. Confronto tra i maggiori studi clinici sui nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂.

Studio	TRITON-TIMI 38	PLATO
Farmaco attivo	Prasugrel	Ticagrelor
Strategia di trattamento	Invasiva	Invasiva o conservativa
Trattamento conservativo	0%	28%
Pazienti STEMI	26%	38%
Strategia di rivascularizzazione	PCI	PCI o CABG
Uso di PCI	99%	62%
Uso di CABG	1%	10%
Mortalità totale del gruppo di controllo	3.2%	5.9%
Mortalità per cause cardiovascolari del gruppo di controllo	2.4%	5.1%

CABG, bypass aortocoronarico; PCI, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

aortocoronarico [CABG])⁴⁷. In entrambi i gruppi, seguiti per 12 mesi di follow-up, l'inizio della somministrazione del farmaco in studio è avvenuto dopo una mediana di 11 ore dall'insorgenza dei sintomi; nel gruppo clopidogrel l'80% dei pazienti

Tabella 1. Caratteristiche degli antagonisti orali del recettore piastrinico P2Y₁₂ attualmente disponibili.

Farmaco	Struttura	Profarmaco	Metabolizzazione richiesta per l'attivazione	Reversibilità al recettore piastrinico
Ticagrelor	Ciclopentil-triazolo-pirimidina	No	Nessuna	Sì
Prasugrel Clopidogrel Ticlopidina	Tienopiridina	Sì	Conversione del farmaco attivo mediata dal citocromo P450	No

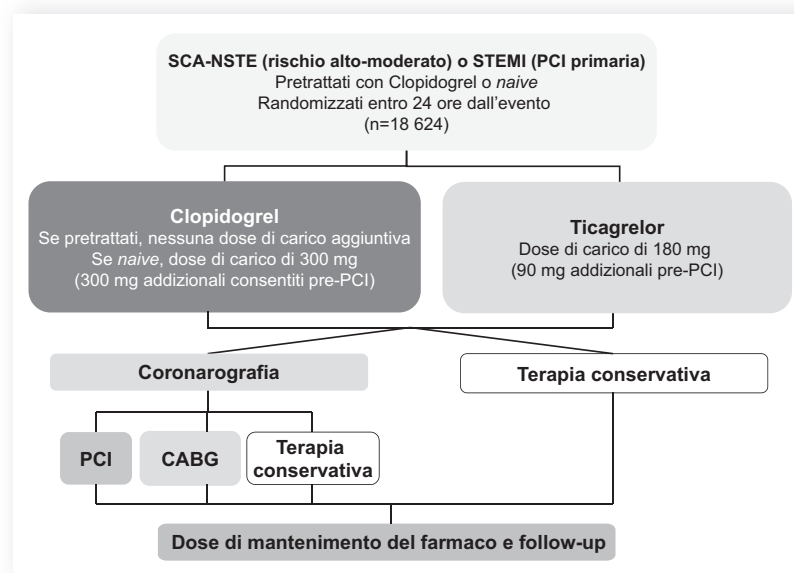


Figura 5. Disegno dello studio PLATO.

CABG, bypass aortocoronarico; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

ha ricevuto una dose carico di almeno 300 mg e il 20% di almeno 600 mg⁴⁷. A 12 mesi l'endpoint primario si è verificato nel 9.8% dei pazienti trattati con ticagrelor contro l'11.7% dei pazienti trattati con clopidogrel (HR 0.84; IC 95% 0.77-0.92; $p<0.001$) (Tabella 3); la differenza era evidente dopo i primi 30 giorni di terapia e si manteneva per tutto il periodo di osservazione dello studio. Le singole componenti dell'endpoint composito mostravano le seguenti incidenze (ticagrelor vs clopidogrel): infarto miocardico 5.8 vs 6.9% ($p=0.005$); morte per cause cardiovascolari 4.0 vs 5.1% ($p=0.001$); mortalità totale 4.5 vs 5.9% ($p<0.001$); solamente l'incidenza di ictus non era significativamente diversa nei due gruppi (1.5 vs 1.3%; $p=0.22$) con un numero simile di eventi ischemici, ma con un incremento degli ictus emorragici nel gruppo ticagrelor, anche se non statisticamente significativo (0.2 vs 0.1%; $p=0.10$)⁴⁷. Appare importante sottolineare che il trial PLATO è uno dei pochi studi clinici degli ultimi 15 anni sulle SCA in cui si è registrata una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari, risultato presente nella popolazione generale ed in quella sottoposta a strategie invasive (Figura 6), ed ascrivibile all'efficace antiaggregazione piastrinica, alla sua reversibilità di legame e a possibili effetti pleiotropici mediati dall'adenosina⁴⁸⁻⁵¹.

In relazione agli obiettivi di sicurezza, nel gruppo ticagrelor si è assistito ad un tasso più elevato di sanguinamenti maggiori non correlati a CABG (2.8 vs 2.2%, $p=0.03$, secondo i criteri TIMI; 4.5 vs 3.8% secondo la classificazione PLATO) (Tabella 4); un comportamento sovrapponibile tra i due farmaci (ticagrelor e clopidogrel) si è registrato in relazione alle emorragie fatali totali, ma con un eccesso di sanguinamenti intracranici fatali per il gruppo ticagrelor (11/9235 vs 1/9186 pazienti)^{47,52}.

Lo studio PLATO ha documentato alcuni effetti avversi nei pazienti trattati con ticagrelor: incremento della frequenza di dispnea (13.8 vs 7.8%) che ha determinato l'interruzione del trattamento in soli 5 pazienti, mentre nella maggior parte dei casi risultava autolimitantesi^{47,53}; alterazioni elettrocardiografiche, quali pause ventricolari rilevate al monitoraggio Holter, non accompagnate da una maggiore frequenza di sincope o di impianto di pacemaker e limitate alla prima settimana di trattamento; un incremento significativamente maggiore dei livelli di acido urico e dei valori di creatinina⁴⁷.

Ad oggi sui dati dello studio PLATO sono state condotte 33 sottoanalisi, di cui 8 *post-hoc* e 25 prespecificate, mentre per il TRITON-TIMI 38 se ne contano 32 (8 *post-hoc* e 24 prespecificate).

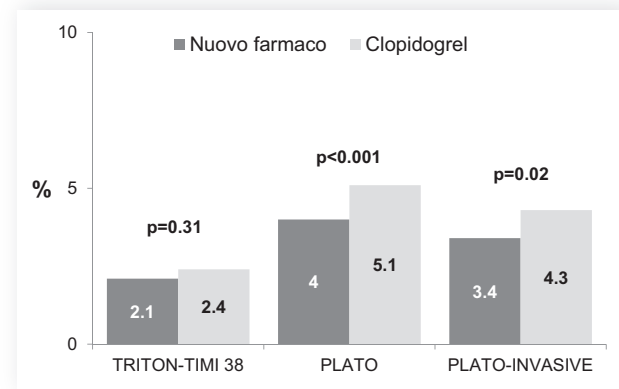


Figura 6. Incidenza di mortalità cardiovascolare negli studi TRITON-TIMI 38 e PLATO e nell'analisi PLATO INVASIVE.

Tabella 4. Definizione di sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI e PLATO.

TIMI	PLATO
Emorragia intracranica o una riduzione dell'emoglobina ≥ 5 g/dl o una riduzione assoluta dell'ematocrito $\geq 15\%$	Emorragie fatali, intracraniche, intraprocedurali con tamponamento cardiaco, shock ipovolemico o ipotensione severa dovuta a sanguinamento che richieda utilizzo di farmaci o intervento chirurgico, riduzione dei livelli di emoglobina ≥ 5.0 g/dl, o necessità di trasfusioni (almeno 4 unità di emazie)

STRUTTURA E FINALITÀ DEL DOCUMENTO

Il presente documento è frutto di un incontro tenutosi a Firenze il 12 e 13 marzo 2013 ove sono stati invitati circa 80 esperti sulla terapia antiaggregante nelle SCA (vedi elenco in Appendice) identificati dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e dalla Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE). Dopo aver selezionato 10 sottogruppi di pazienti, con la guida di due coordinatori per sottogruppo, sono state ampiamente discusse le evidenze disponibili per ogni singolo antiaggregante (endovenoso od orale) all'interno di ogni sottogruppo individuato ed è stato attribuito un punteggio (da 0 a 3). Tale punteggio valuta la qualità scientifica

Tabella 3. Confronto degli endpoint singoli e composito dei maggiori studi clinici sugli antiaggreganti piastrinici orali.

	CURE (n=12 562)			TRITON-TIMI 38 (n=13 608)			PLATO (n=18 624)		
	Clopidogrel	Placebo	RR vs clopidogrel	Prasugrel	Clopidogrel	RR vs prasugrel	Ticagrelor	Clopidogrel	RR vs ticagrelor
Mortalità totale	5.7	6.2	0.93	3.0	3.2	0.95	4.5	5.9	0.78
Mortalità CV	5.1	5.5	0.93	2.1	2.4	0.89	4.0	5.1	0.79
IM	5.2	6.7	0.77	7.3	9.5	0.76	5.8	6.9	0.84
Ictus	1.2	1.4	0.86	1.0	1.0	1.02	1.5	1.3	1.17
Morte CV, IM, ictus	9.3	11.4	0.80	9.9	12.1	0.81	9.8	11.7	0.84

CV, cardiovascolare; IM, infarto miocardico; RR, rischio relativo.

delle evidenze disponibili per la singola molecola, senza avere l'obiettivo di attribuire preferenze o dare indicazioni alla somministrazione di un tipo di farmaco o di categoria di farmaci, finalità proprie delle linee guida internazionali^{54,55} a cui si deve far riferimento nella pratica clinica e a cui il presente documento appare propedeutico ed ancillare. La finalità di questo documento è quindi di riassumere e mettere ordine alla messe di dati recentemente pubblicata sulla terapia antiaggregante attualmente in commercio ed impiegata nella fase intraospedaliera delle SCA, cercando di evidenziare per ogni singola molecola o classe di farmaci e per ogni sottogruppo di pazienti selezionato le chiare evidenze che rasserenano nella scelta o le ombrose incertezze ove ulteriori studi sono auspicabili. Ove quindi sarà presente un punteggio superiore ad un altro all'interno di una stessa classe di farmaci non vorrà significare che una molecola sia superiore ad un'altra ma che lo studio o il sottostudio che ha generato l'evidenza di un preparato presenta criteri e caratteristiche giudicate migliori rispetto ad un altro da un punto di vista scientifico. Il giudizio espresso è quindi asetticamente orientato alla solidità scientifica dei dati pubblicati e presentati e non all'esperienza clinica più o meno consolidata, soprattutto in caso di valutazione di farmaci recentemente immessi sul mercato.

Occorre inoltre sottolineare che, nel caso dei due nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂ (prasugrel e ticagrelor), non esistono studi di confronto diretto (con l'eccezione di piccoli studi di farmacodinamica), per cui ogni comparazione diretta è assolutamente scorretta dal punto di vista biostatistico, anche perché le maggiori evidenze derivano da trial clinici completamente differenti per disegno di studio, criteri di inclusione e strategie terapeutiche impiegate⁵⁶. Il trial in corso ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment)-5 confronterà in un test a testa le due nuove molecole in termini di morte, infarto miocardico ed ictus a 12 mesi in 4000 pazienti con SCA avviati a strategia invasiva⁵⁷.

In considerazione della sempre maggiore offerta di farmaci antiaggreganti, del costo dei nuovi farmaci e della generalizzazione di vecchi presidi, è sempre più auspicabile che gruppi di esperti identifichino sottogruppi di pazienti in cui l'uso di farmaci innovativi sia raccomandato in considerazione del beneficio clinico osservato. In questo contesto bisogna sempre valutare la sostenibilità economica dei presidi che utilizziamo e per tale motivo bisogna individuare quei pazienti che possano beneficiare maggiormente di un intervento innovativo. Sebbene tutti gli studi sui sottogruppi generino evidenze ed ipotesi e siano indirizzati all'identificazione di una terapia individualizzata sulla base delle caratteristiche cliniche e/o procedurali dei pazienti, tale attraente strategia terapeutica è ancora oggetto di discussione e potrà essere validata solo con studi prospettici eseguiti nello specifico sottogruppo al fine di validare una determinata ipotesi.

1. Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Negli ultimi decenni la percentuale di pazienti con SCA-NSTE avviati a coronarografia, sia per iniziale strategia invasiva che per riacutizzazione in pazienti inizialmente indirizzati a trattamento conservativo, è notevolmente aumentata⁵⁸⁻⁶⁰. In Italia, il ricorso alla coronarografia nei pazienti con SCA sembra essere correlato alla presenza di un laboratorio di emodinamica nella struttura di ricovero, piuttosto che al profilo di rischio ischemi-

co stimato⁶¹. Nel 2010, secondo i dati del registro nazionale ANMCO BLITZ-4 Qualità, il 63% dei pazienti ricoverati con SCA riceveva una coronarografia negli ospedali non dotati di laboratorio di emodinamica, rispetto all'89% dei pazienti SCA ricoverati negli ospedali con laboratorio di emodinamica h24⁶². Oltre a questa differenza di strategia bisogna considerare che, a seconda della presenza o meno del laboratorio di emodinamica, variano notevolmente anche gli intervalli temporali tra diagnosi e trattamento invasivo.

Nonostante il pretrattamento con antiaggreganti piastrinici sia indicato dalle attuali linee guida con una raccomandazione di classe I in tutto lo spettro delle SCA^{54,55}, il ruolo in termini di rischio-beneficio di una somministrazione precoce di una dose di carico di tienopiridine rimane ancora dibattuto, specialmente nelle SCA-NSTE (**dando invece per scontata la somministrazione precoce di ASA indipendentemente dalla strategia inizialmente selezionata, a cui il panel attribuisce un punteggio di 3**). In tal senso un vantaggio della somministrazione precoce di clopidogrel è stato dimostrato dal PCI-CURE, in cui i pazienti dello studio CURE sottoposti a PCI sono stati ulteriormente trattati con clopidogrel più ASA oppure con solo ASA nei 30 giorni successivi alla PCI. Come precedentemente accennato, l'obiettivo dello studio era di verificare se il pretrattamento con clopidogrel, seguito da una terapia a lungo termine, fosse in grado di ridurre l'endpoint primario combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico e rivascolarizzazione d'urgenza¹³. La misura di esito primaria composita, nei 30 giorni successivi alla PCI, è risultata inferiore con clopidogrel più ASA (4.5 vs 6.4%). Convertendo i risultati in termini di rischio, il trial ha messo in evidenza una riduzione relativa del rischio, per la misura di esito primaria composita, del 30% fino a 30 giorni dalla PCI con clopidogrel più terapia standard e una riduzione del rischio per morte cardiovascolare e infarto nei 12 mesi successivi alla PCI del 25%. L'aggiunta di clopidogrel ad ASA non ha incrementato il rischio di emorragia grave (1.6 vs 1.4%)¹³. In aggiunta, in un'analisi prespecificata del trial CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) si è documentato un beneficio clinico di tale terapia solo in presenza di un intervallo temporale superiore alle 6 ore tra diagnosi e coronarografia⁶³. Una metanalisi dei trial PCI-CURE, CREDO e PCI-CLARITY (PCI-Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) ha mostrato un vantaggio del trattamento *upstream* rispetto al carico in sala di emodinamica, in termini di infarto pre-PCI o di mortalità e infarto post-PCI⁶⁴. Recentemente, un'altra metanalisi di 6 trial clinici randomizzati e 9 studi osservazionali che hanno complessivamente incluso quasi 38 000 pazienti con SCA o angina cronica stabile, ha documentato un beneficio del pretrattamento con clopidogrel in termini di eventi cardiaci maggiori (9.8 vs 12.3%; odds ratio [OR] 0.77; IC 95% 0.66-0.89; p<0.001), senza tuttavia registrare alcun effetto sulla mortalità totale (beneficio mai registrato negli studi considerati dalla metanalisi)⁶⁵. **Alla luce di tali dati, considerando le attuali linee guida e l'ampia esperienza clinica maturata, il panel attribuisce un punteggio di 2 al clopidogrel in upstream (pretrattamento) e un punteggio pari a 0 in downstream (somministrazione in sala di emodinamica) nelle SCA-NSTE.**

Nonostante i pazienti con diagnosi di SCA-NSTE costituiscono la maggioranza della popolazione arruolata nei trial principali sui nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂ (PLATO e TRITON-TIMI 38), i dati specifici su questo sottogruppo non sono stati ad oggi ancora pubblicati (sebbene recentemente

presentati a congressi internazionali). Per la valutazione di questa ampia popolazione di pazienti dobbiamo ricorrere ai dati analizzati dalla FDA che, nel caso di PLATO, dicotomizzano la popolazione in STEMI e SCA-NSTE ed in base al trattamento pianificato (invasivo vs conservativo), e suggeriscono che non esiste alcun segnale di interazione statistica in termini di eventi ischemici o emorragici, e quindi i risultati principali dello studio possono essere in qualche modo estesi anche ai pazienti SCA-NSTE a prescindere dall'eventuale rivascolarizzazione meccanica. In tal senso, anche il beneficio sull'endpoint di mortalità suddiviso nelle tre diagnosi di SCA (non-STEMI, STEMI ed angina instabile) è consistente nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto al clopidogrel⁴⁷.

Anche nel TRITON-TIMI 38 non si è osservata eterogeneità tra i gruppi STEMI e SCA-NSTE⁴¹ per cui il beneficio associato a prasugrel rispetto a clopidogrel nella riduzione dell'endpoint primario (derivato soprattutto da una drastica riduzione dell'infarto miocardico non fatale) sembra poter essere esteso anche alle SCA-NSTE.

Per quanto concerne il pretrattamento, la dimostrazione dei benefici di un trattamento precoce con ticagrelor deriva dal trial PLATO, ove era possibile trattare i pazienti con SCA anche prima della conoscenza dell'anatomia coronarica ed indipendentemente dal tipo di strategia prescelta⁴⁷. Ciò, per disegno dello studio, non era possibile nel TRITON-TIMI 38, ove la randomizzazione avveniva in sala di emodinamica in pazienti clopidogrel *naïve*, nel caso di pazienti con diagnosi di SCA-NSTE⁴¹. **Alla luce di tali dati e del diverso disegno dei principali studi (PLATO e TRITON-TIMI 38), il panel attribuisce un punteggio di 3 al ticagrelor (somministrato in pretrattamento o in sala di emodinamica) e un punteggio di 3 al prasugrel ma solo se somministrato dopo la coronarografia in pazienti clopidogrel *naïve* da sottoporre a PCI, con le note limitazioni d'uso, mentre attribuisce un punteggio pari a 0 al prasugrel in *upstream*.** L'assegnazione di questo punteggio deriva anche dalla valutazione del trial ACCOAST (A Comparison of Prasugrel at PCI or Time of Diagnosis of Non-ST Elevation Myocardial Infarction), in cui il prasugrel con dose di carico di 30 mg prima della coronarografia seguito da ulteriori 30 mg in caso di PCI è stato confrontato con un classico carico di prasugrel (60 mg) somministrato in emodinamica a coronarie note. Tale studio non era stato ancora pubblicato al momento della discussione, in quanto già interrotto prematuramente per un eccesso di sanguinamenti nel gruppo pretrattato⁶⁶.

Gli inibitori del recettore della trombina sono stati testati nel recente trial multicentrico TRACER (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome), in cui circa 13 000 pazienti con SCA-NSTE sono stati randomizzati a vorapaxar (inibitore del recettore PAR-1) o placebo in aggiunta alla doppia antiaggregazione a base di ASA e clopidogrel, senza apportare alcun beneficio a lungo termine relativamente a morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, nuovi ricoveri per ischemia ricorrente o rivascolarizzazione urgente (HR 0.92; IC 95% 0.85-1.01; p=0.07), con un significativo incremento delle emorragie maggiori, comprese le emorragie intracraniche (HR 3.39; IC 95% 1.78-6.45; p<0.001)⁶⁷.

Per quanto riguarda gli inibitori GPIIb/IIIa l'evidenza è solida in termini di riduzione degli eventi ischemici in aggiunta all'ASA e clopidogrel e rimangono un presidio farmacologico valido, ideale per i pazienti a basso rischio di sanguinamento ed alto rischio di ischemia in corso di PCI⁶⁸. Purtroppo ad oggi non pos-

sediamo validi dati clinici sugli inibitori GPIIb/IIIa in aggiunta ad ASA e nuovi inibitori piastrinici orali del recettore P2Y₁₂, benché esistano motivi meccanicistici per pensare che un antiaggregante endovenoso potrebbe essere di ausilio nel contesto dei pazienti SCA-NSTE, in quanto anche i nuovi antiaggreganti piastrinici orali hanno dei ritardi non trascurabili nel conseguimento di un'ottimale inibizione piastrinica⁶⁹. L'uso *upstream* sistemico degli inibitori GPIIb/IIIa è stato testato in aggiunta all'ASA e al clopidogrel (quest'ultimo somministrato con tempistica variabile, a discrezione dell'investigatore) nell'EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) che ha randomizzato ad un trattamento precoce o differito con eptifibatide circa 9500 pazienti con SCA-NSTE avviati a terapia invasiva⁷⁰. L'endpoint primario (morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione urgente o complicanze trombotiche durante PCI a 96 ore) è risultato confrontabile tra un trattamento precoce vs differito con eptifibatide (9.3 vs 10.0%; OR 0.92; IC 95% 0.80-1.06; p=0.23), senza alcuna interazione significativa nei vari sottogruppi analizzati, compresi i pazienti diabetici o quelli con troponina positiva. Di contro, la frequenza di sanguinamenti maggiori è risultata più elevata tra i pazienti trattati precocemente con eptifibatide (2.6 vs 1.8%; OR 1.42; IC 95% 1.97-1.89; p=0.015)⁷⁰. Nell'ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial) un trattamento differito (solo durante PCI) vs la somministrazione in *upstream* di un inibitore GPIIb/IIIa è stato confrontato in 9207 pazienti con SCA, pretrattati con tienopiridine nel 64% dei casi⁷¹. Il trattamento differito vs l'*upstream* è stato associato a una minore incidenza di sanguinamenti maggiori non correlati a CABG a 30 giorni (4.9 vs 6.1%; RR 0.80; IC 95% 0.67-0.95; p=0.009), senza alcuna differenza in termini di eventi ischemici avversi (7.9 vs 7.1%; RR 1.12; IC 95% 0.97-1.29; p=0.13)⁷¹. Ad oggi si ritiene ragionevole l'uso *upstream* degli inibitori GPIIb/IIIa nei pazienti ad alto rischio di ischemia (es. con angina ricorrente) e basso rischio di sanguinamento, specialmente in pazienti clopidogrel *naïve* (anche in considerazione dell'elevata probabilità di presentare un'anatomia chirurgica) che non possano eseguire la coronarografia e l'eventuale PCI in tempi rapidi, mentre l'uso in sala di emodinamica è riservato ai pazienti che presentano caratteristiche procedurali di alto rischio (es. trombo intracoronarico). **Alla luce di tali dati, il panel attribuisce un punteggio di 1 alla classe degli inibitori GPIIb/IIIa sia in *upstream* che in *downstream*.**

Il cangrelor, inibitore diretto endovenoso del recettore piastrinico P2Y₁₂ a breve emivita plasmatica⁷², è stato recentemente testato nel CHAMPION (Cangrelor versus standard therapy to achieve optimal Management of Platelet Inhibition) PHOENIX in cui sono stati arruolati quasi 11 000 pazienti stabili ed instabili, *naïve* da clopidogrel e randomizzati sul tavolo dell'emodinamica a ricevere 300-600 mg di clopidogrel o cangrelor, seguiti da 300 o 600 mg di clopidogrel al termine dell'infusione. L'endpoint primario, costituito da morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione e trombosi di stent, è risultato significativamente ridotto a 48 ore nel braccio cangrelor, un effetto che si protraveva a 30 giorni, in larga misura trascinato da due eventi: infarto miocardico periprocedurale e trombosi di stent (ridotto di quasi il 50%)⁷³. Nell'ambito dei sottogruppi analizzati non si è osservata alcuna interazione tra le varie diagnosi (stabili vs instabili e STEMI), per cui è plausibile che questa molecola possa essere di beneficio strategico anche nei pazienti con SCA-NSTE. **Sulla base di questo recente studio, il panel attribuisce un punteggio di 2 al cangrelor somministrato esclusivamen-**

te in sala di emodinamica (downstream) nei pazienti clopidogrel naive da sottoporre a PCI.

2. Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST

La formazione del trombo intracoronarico nei pazienti con STEMI è un processo dinamico⁷⁴. Il contenuto di fibrina e piastrine è strettamente dipendente dal tempo di insorgenza dell'ischemia, con una correlazione positiva con il tempo per la fibrina e negativa per il contenuto piastrinico⁷⁴. Ciò può avere un diretto impatto sull'efficacia dei farmaci antitrombotici impiegati nello STEMI. Tali farmaci, in associazione alla rivascolarizzazione coronarica nello STEMI, sono utilizzati con lo scopo di facilitare la riperfusione miocardica prima del trattamento riperfusivo o di raggiungere precocemente un livello terapeutico adeguato di farmaco attivo al momento della riperfusione meccanica. Inoltre, è importante sottolineare che in questo contesto farmaci come gli antiaggreganti orali, per la loro modalità di somministrazione e la relativa ridotta biodisponibilità, sono somministrati con il solo fine di ridurre le recidive ischemiche non appena venga accertata la diagnosi di STEMI.

Sebbene non siano mai stati condotti specifici studi clinici randomizzati sull'utilizzo di clopidogrel nei pazienti con diagnosi di STEMI, esistono dati che derivano da una metanalisi di studi clinici⁷⁵ ove la somministrazione di 300 mg di clopidogrel, con una mediana temporale di circa 2 ore prima della PCI primaria, è stata associata ad una minore incidenza di mortalità e reinfarto. Inoltre, dati retrospettivi di ampi registri o analisi *post-hoc* di trial clinici randomizzati documentano un effetto benefico in termini di endpoint ischemico composito e di mortalità del pretrattamento con clopidogrel 300 mg nei pazienti STEMI^{76,77}. Allo stesso modo, un'analisi *post-hoc* di un trial clinico randomizzato, l'HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in AMI), ha suggerito che tale beneficio sembrerebbe aumentare con un dosaggio di carico di 600 mg, senza apportare un ulteriore incremento dei sanguinamenti maggiori⁷⁸. Pertanto, **il panel attribuisce un punteggio di 1 al clopidogrel nello STEMI per la scarsità di dati pubblicati ad hoc e per la presenza di dati di superiorità dei nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ rispetto al clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti, sempre in associazione all'ASA (a quest'ultima il panel attribuisce un punteggio di 3).**

Qualora, per controindicazioni o indisponibilità dei nuovi P2Y₁₂ si decidesse di somministrare il clopidogrel, si suggerisce di utilizzare un dosaggio di carico di 600 mg nei pazienti con diagnosi di STEMI da sottoporre a PCI primaria, mentre se si somministra un farmaco trombolitico si raccomanda di utilizzare clopidogrel al dosaggio di carico di 300 mg (non esistono dati sull'associazione precoce di trombolitico e nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂).

I nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ dovrebbero essere farmaci di prima scelta nel contesto dello STEMI, come suggerito dalle recenti linee guida europee⁵⁵, risultando in migliori esiti clinici a lungo termine rispetto al clopidogrel⁷⁹. Appare importante sottolineare che la popolazione STEMI è un sottogruppo prespecificato del trial PLATO ed una coorte del TRITON-TIMI 38 (in cui il potere campionario è stato calcolato sui pazienti SCA-NSTE ed il numero di pazienti STEMI è stato aggiunto a posteriori sulla base di una stima che rispecchiasse l'incidenza di STEMI osservata nel mondo reale). Nel TRITON-TIMI 38 era concessa la randomizzazione ad albero coronarico

non noto a prasugrel 60 mg vs clopidogrel 300 mg nei pazienti con diagnosi di STEMI ed esordio dei sintomi <12 ore, purché indirizzati all'esecuzione della PCI primaria⁸⁰. In generale, il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e la somministrazione del farmaco nella coorte STEMI del TRITON-TIMI 38 (circa 3500 pazienti) è stato pari a 228 min e quello tra esordio dei sintomi e PCI primaria di 252 min e solo il 31% di questi pazienti ha potuto beneficiare di un trattamento *upstream* con prasugrel⁸⁰, con vantaggi rispetto al clopidogrel in termini di endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali (10 vs 12.4%; p=0.02) e trombosi di stent (1.6 vs 2.8%; p=0.02), senza relativo incremento delle emorragie maggiori⁸⁰. È d'uopo sottolineare che i benefici osservati nella coorte STEMI del TRITON-TIMI 38 sono trascinati dai soggetti sottoposti a PCI secondaria (oltre 12 ore dall'esordio dei sintomi), circa il 30% della coorte, in cui la randomizzazione era eseguita dopo l'esame coronarografico come nella popolazione generale (HR 0.65; p=0.01); d'altro canto non si osservavano benefici di prasugrel in termini di endpoint primario nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI primaria (HR 0.87; p=0.26). Questa sottoanalisi, benché possa generare considerazioni cliniche, deve essere interpretata nell'ambito del fatto che non esiste interazione tra tipo di popolazione STEMI arruolata nello studio ed effetto del trattamento⁸¹.

Nel trial PLATO sono stati randomizzati a ticagrelor 180 mg vs clopidogrel 300-600 mg più di 7000 pazienti con diagnosi di STEMI, di cui il 70% sottoposto a PCI primaria (entro 12 ore dalla randomizzazione) ed un tempo medio tra l'esordio dei sintomi e la randomizzazione pari a circa 5 ore⁸². La riduzione dell'endpoint primario osservata nel braccio ticagrelor vs clopidogrel (10.8 vs 9.4%; HR 0.87; IC 95% 0.75-1.01; p=0.07) è risultata consistente con quella osservata nella popolazione globale, senza alcuna interazione tra diagnosi di STEMI e braccio di trattamento (p di interazione =0.29). In aggiunta, il ticagrelor ha ridotto alcuni endpoint secondari quali l'infarto miocardico (HR 0.80; p=0.03), la mortalità totale (HR 0.82; p=0.05) e la trombosi di stent (HR 0.66; p=0.03), anche se si è registrato un incremento nell'incidenza di ictus nel braccio ticagrelor (1.7 vs 1.0%; HR 1.63; IC 95% 1.07-2.48; p=0.02), pur senza incrementare i sanguinamenti maggiori (HR 0.98; p=0.76)⁸². Anche in questo sottogruppo esistono pazienti riperfusi tardivamente (PCI secondaria) e secondo alcune analisi dell'FDA, il beneficio in termini di mortalità per ogni causa osservato nel braccio ticagrelor sembra essere evidente soprattutto nei pazienti con STEMI ed esordio dei sintomi superiore alle 10 ore (taglio temporale arbitrario e non prespecificato)⁸³. In tal senso, i benefici del ticagrelor osservati nello STEMI non sembrano essere correlati alla rapidità d'azione della molecola nella fase acuta della riperfusione ma piuttosto alla prevenzione di eventi vascolari ricorrenti a partire dalla fase post-acuta, come suggerisce lo studio angiografico⁸⁴ e quello elettrocardiografico del sottogruppo STEMI del PLATO⁸⁵. Occorre tuttavia enfatizzare che il sottostudio sulla riperfusione miocardica del PLATO soffre di importanti limiti metodologici: sebbene la scelta di utilizzare il grado di risoluzione dell'elevazione del tratto ST sia ampiamente giustificata dalla letteratura, nel PLATO la mediana temporale tra l'ECG basale e quello per la valutazione del grado di risoluzione del tratto ST era pari a 3 giorni, mentre gli studi che hanno validato tale marker in termini prognostici sono stati sistematicamente condotti usando l'ECG immediatamente post-PCI⁸⁵. Se il ticagrelor, o comunque un efficace trattamento antiaggregante orale, sia di ausilio nella fase preosped-

daliera dello STEMI trattato con PCI primaria, è l'obiettivo dello studio randomizzato in corso ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery)⁸⁶. A tal proposito, benché come precedentemente specificato i due studi sui nuovi inibitori del recettore piastinico P2Y₁₂ (TRITON-TIMI 38 e PLATO) non possano essere direttamente confrontabili, anche considerando l'eterogeneità della popolazione STEMI arruolata⁸⁷ (Tabella 5), bisogna sottolineare che sembra esistere una differenza nel timing di effetto dei due farmaci (prasugrel e ticagrelor) nel sottogruppo STEMI osservando le curve di Kaplan-Meier (Figura 7): nel PLATO le curve non divergono nella fase acuta ma a partire dal primo mese dalla randomizzazione mentre nel TRITON-TIMI 38 gran parte dell'effetto favorevole si ottiene acutamente e successivamente le curve non divergono ulteriormente, e questo può essere correlato al diverso disegno dello studio, ai differenti criteri di inclusione, alla terapia antiaggregante associata, al timing di randomizzazione o a differenti profili farmacodinamici dei due farmaci, come suggerito da recenti studi meccanicistici di confronto pra-

sugrel vs ticagrelor in aggiunta alla bivalirudina in pazienti con diagnosi di STEMI⁸⁸. **Considerando i dati presentati ed ampiamente discussi, la maggioranza del panel attribuisce un punteggio di 3 al prasugrel (con l'eccezione dei pazienti con storia di ictus/TIA e/o di età ≥75 anni) e un punteggio di 2 al ticagrelor per il sottogruppo STEMI.**

Il razionale per l'utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa nello STEMI è molto forte, basti considerare l'elevata aggregazione piastrinica, la preponderante componente piastrinica del trombo intracoronarico nelle prime ore dall'esordio dei sintomi⁷⁴ ed il ridotto assorbimento gastrico di farmaci somministrati per via orale correlato all'instabilità emodinamica ed alla produzione di adrenalina e conseguente vasocostrizione gastrica⁸⁹. L'abciximab è sicuramente l'inibitore GPIIb/IIIa più testato nello STEMI con più di 20 studi clinici randomizzati pubblicati, contro i circa 10 del tirofiban ed i 4 dell'eptifibatide. Nell'ambito della PCI primaria diverse metanalisi hanno dimostrato che nello specifico l'uso di abciximab è associato ad una riduzione di mortalità ad 1 anno^{90,91} o di morte e infarto miocardico a 3 anni di follow-up⁹². Tali benefici sembrano essere associati anche all'uso degli

Tabella 5. Differenze tra la popolazione della coorte STEMI dello studio TRITON-TIMI 38 ed il sottogruppo STEMI dello studio PLATO.

	TRITON-TIMI 38		PLATO	
	Prasugrel (n=1769)	Clopidogrel (n=1765)	Ticagrelor (n=3752)	Clopidogrel (n=3792)
Età (mediana)	58	59	59	59
Diabete (%)	19	19	19	21.5
STEMI/BBS (%)	100/0	100/0	91/9	89.9/10.1
PCI primaria (%)	69	69	72.1	72.1
Tempo dai sintomi alla randomizzazione (mediana, 25°-75° percentile) (h)	6.4 (2.9-27.8)	5.6 (2.8-26.9)	5.3 (3.1-11.4)	5.5 (3.1-12.3)
Clopidogrel 600 mg entro 24 ore (%)	0	0	35.3	35.8
Inibitori GPIIb/IIIa durante la PCI (%)	62	66	35.8	37.2
Endpoint primario (%)	10	12.4	9.4	10.8

BBS, blocco di branca sinistra di nuova insorgenza; GPIIb/IIIa, glicoproteina IIb/IIIa; PCI, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

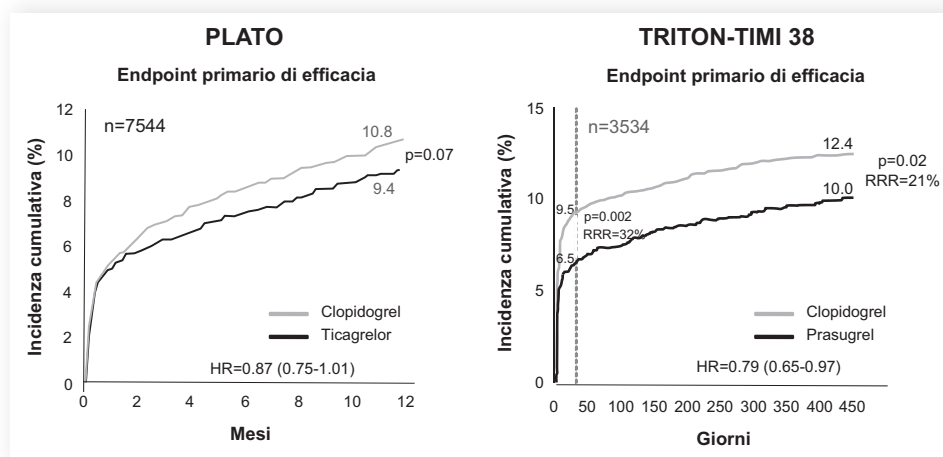


Figura 7. Curve di Kaplan-Meier degli eventi che compongono l'endpoint primario nel sottogruppo con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) dello studio PLATO e nella coorte STEMI dello studio TRITON-TIMI 38.

HR, hazard ratio; RRR, riduzione del rischio relativo.

altri inibitori GPIIb/IIIa che presentano una sostanziale equivalenza con l'abciximab in termini di morte, reinfarto, flusso TIMI e risoluzione del tratto ST⁹³. L'impiego degli inibitori GPIIb/IIIa nella fase preospedaliera dello STEMI, soprattutto in associazione ad alte dosi di clopidogrel, è ancora controverso; mentre il trial ADMIRAL (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term Follow-up)⁹⁴ ha supportato la somministrazione preospedaliera di abciximab, il largo trial randomizzato FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events)⁹⁵ non ha fornito risultati a favore di una routinaria e precoce somministrazione degli inibitori GPIIb/IIIa. Di contro, l'analisi angiografica del registro EUROTRANSFER ha documentato un miglioramento dell'incidenza di flusso TIMI 2 e 3 nel gruppo di pazienti STEMI trattati con abciximab⁹⁶. Questi risultati angiografici si traducevano anche in un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, soprattutto nei pazienti STEMI a presentazione precoce e rischio non elevato⁹⁷. Un altro inibitore GPIIb/IIIa, il tirofiban, somministrato con doppio bolo in fase preospedaliera in associazione a 600 mg di clopidogrel, ASA ed eparina, ha dimostrato di apportare benefici rispetto al placebo in termini di riduzione media del tratto ST ad 1 ora dalla PCI primaria nel trial randomizzato ON-TIME (Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation)-2⁹⁸, e questo beneficio era ancor più evidente nei pazienti con un ridotto intervallo temporale tra l'insorgenza dei sintomi e la randomizzazione⁹⁹. Pertanto, **il panel attribuisce un punteggio di 3 ad abciximab, di 2 a tirofiban e di 1 ad eptifibatide nei pazienti STEMI.**

3. Trattamento conservativo

Recenti registri internazionali hanno documentato che circa il 40% dei pazienti ricoverati con diagnosi di SCA ricevono un trattamento conservativo¹⁰⁰⁻¹⁰³ (Figura 8). Tra questi pazienti possiamo identificare due popolazioni distinte: la prima è com-

posta da pazienti che, a causa del loro rischio clinico elevato (pazienti fragili con multiple comorbidità) o troppo basso, non sono neanche sottoposti ad esame coronarografico; la seconda popolazione consta di pazienti che dopo la coronarografia non vengono rivascolarizzati per il loro rischio anatomico troppo basso (coronaropatia subcritica o malattia ostruttiva di un vaso secondario) o, in casi più rari, per la presenza di una coronaropatia ostruttiva talmente severa ed estesa da essere giudicata non rivascolarizzabile. Mentre quest'ultima popolazione presenta un tasso di mortalità basso (circa 2-2.5%) e stabile nel tempo, i primi sembrano progressivamente ridursi numericamente con contestuale incremento della mortalità nel corso degli anni (sino al 7-9% in fase intraospedaliera)¹⁰⁰⁻¹⁰³. Oltre al maggior profilo di rischio ed alla mancata rivascolarizzazione, sembra anche che questo gruppo di pazienti non benefici di un'ottimale prescrizione farmacologica, ricevendo in minor misura la somministrazione di farmaci antitrombotici raccomandati dalle linee guida al momento della dimissione¹⁰⁰⁻¹⁰³, e ciò potrebbe ulteriormente incidere sull'elevata frequenza di eventi fatali a lungo termine. **Nonostante l'assenza di studi randomizzati ad hoc sull'impiego dell'ASA in questo sottogruppo di pazienti, in considerazione degli studi di prevenzione secondaria, della plausibilità biologica nonché dell'ampia esperienza clinica maturata negli anni, il panel attribuisce un punteggio di 3 all'uso dell'ASA in tutti i contesti di strategia conservativa.**

Come precedentemente descritto, il trattamento con clopidogrel nelle SCA è stato validato nel trial CURE che è stato primariamente impostato per valutare un approccio di tipo "conservativo", scegliendo di includere nella rete dei centri partecipanti preferenzialmente cardiologie non orientate ad eseguire precocemente l'angiografia e la rivascolarizzazione coronarica⁹. Tuttavia nel CURE il maggior beneficio del clopidogrel rispetto al placebo si è ottenuto nella popolazione sottoposta a rivascolarizzazione coronarica, mentre nei pazienti sottopo-

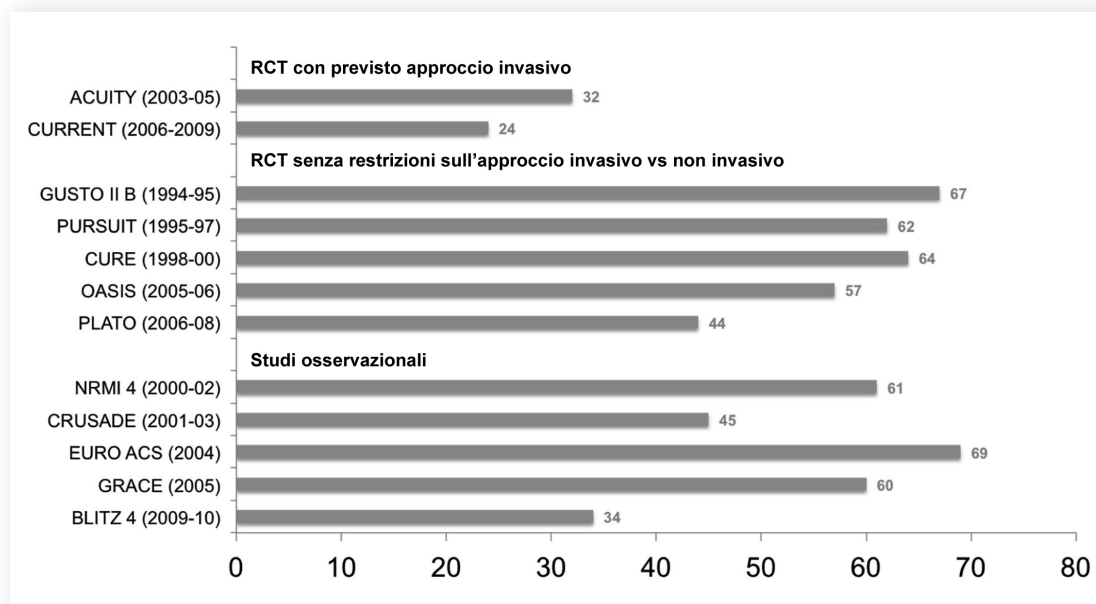


Figura 8. Percentuale di pazienti sottoposti a trattamento conservativo in recenti trial clinici randomizzati, studi osservazionali o registri.
RCT, trial randomizzato controllato.

sti a trattamento conservativo non si è ottenuta una significativa riduzione dell'endpoint primario, benché sia stato ridotto il RR del 20%¹⁰⁴. **In considerazione di questi dati e dell'ampia esperienza clinica acquisita negli anni, nonché dopo ampia discussione sulle dovute cautele da riservare ai pazienti ad alto rischio emorragico trattati conservativamente, il panel attribuisce al clopidogrel un punteggio di 2 in caso di albero coronarico non noto ed un punteggio di 1 in caso di terapia conservativa a coronarie note.**

Per quanto concerne l'impiego dei nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂ nella strategia conservativa, sono disponibili dati specifici sul ticagrelor, derivanti da un'analisi prespecificata del trial PLATO¹⁰⁵ che ha valutato i pazienti (28% della popolazione globale dello studio) inizialmente indirizzati ad un trattamento conservativo (anche se successivamente circa il 25% di questa popolazione ha ricevuto una rivascolarizzazione percutanea o chirurgica). In questa analisi, l'incidenza dell'endpoint primario (morte, infarto e ictus) è risultata inferiore nel gruppo ticagrelor rispetto al clopidogrel (12.0 vs 14.3%; HR 0.85; IC 95% 0.73-1.00; p=0.04), con una riduzione significativa anche della mortalità totale (6.1 vs 8.2%; HR 0.75; IC 95% 0.61-0.93; p=0.01)¹⁰⁵. **Sulla scorta di queste evidenze, il panel attribuisce un punteggio di 3 al ticagrelor in tutti i contesti di strategia conservativa.**

Sul fronte prasugrel, abbiamo a disposizione dati sulla sua efficacia nel trattamento conservativo derivanti dal recente trial TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes)¹⁰⁶. In questo studio il prasugrel non è stato associato ad alcun beneficio clinico rispetto al clopidogrel: a 30 mesi, il 13.9% dei pazienti in trattamento con prasugrel e il 16% di coloro che ricevevano clopidogrel sono andati incontro a uno degli eventi prespecificati nell'endpoint principale (morte per eventi cardiovascolari, infarto miocardico ed ictus) (HR 0.91; IC 95% 0.79-1.05; p=0.21). È interessante notare che un'analisi *post-hoc*, che ha valutato l'effetto del farmaco nei primi 12 mesi rispetto al periodo successivo (fino a 30 mesi di follow-up), ha evidenziato un trend verso la superiorità di prasugrel: 0.99 (0.84-1.16) vs 0.72 (0.54-0.97) (p=0.07)¹⁰⁶. La spiegazione di questo potenziale effetto tardivo, già evidenziato in altre analisi di pazienti con SCA sottoposti a trattamento conservativo^{107,108}, non è ancora nota e potrebbe essere oggetto di ulteriori analisi o di altri trial con un più lungo periodo di follow-up. Sul fronte della sicurezza, i sanguinamenti maggiori registrati nei pazienti con meno di 75 anni e definiti con il criterio TIMI, non differivano tra i due gruppi: 2.1% con prasugrel vs 1.5% con clopidogrel (HR 1.31; IC 95% 0.81-2.11; p=0.27)¹⁰⁶. Tale dato di sicurezza è stato confermato anche nella popolazione TRILOGY ACS con più di 75 anni (HR 1.03; IC 95% 0.86-1.22)¹⁰⁹. Recentemente è stata pubblicata l'analisi prespecificata sui pazienti arruolati nel TRILOGY ACS e sottoposti ad esame coronarografico (43% della popolazione al di sotto dei 75 anni) che ha documentato una riduzione dell'endpoint primario a favore di prasugrel rispetto a clopidogrel (122/1524 [10.7%] vs 159/1561 [14.9%]; HR 0.77; IC 95% 0.61-0.98; p=0.032)¹¹⁰, a conferma del beneficio del prasugrel nei pazienti con SCA ad anatomia coronarica nota¹¹¹. **In considerazione della scarsità di dati di superiorità del prasugrel rispetto al clopidogrel nei pazienti trattati conservativamente, il panel attribuisce un punteggio cautelativo di 1 in tutti i possibili scenari (anatomia coronarica nota o non nota).**

4. Angioplastica coronarica

La PCI è la procedura di rivascolarizzazione più utilizzata nell'ambito delle SCA ed ha portato ad un drastico miglioramento della prognosi di questi pazienti^{112,113}. Partendo dal presupposto che i pazienti con SCA mostrano di per sé un'elevata produzione di trombina ed un'elevata aggregazione piastrinica, ed essendo la PCI con impianto intracoronarico di stent una procedura ad alto rischio trombotico, si intuisce che nel corso di procedure invasive l'effetto antitrombotico da ottenere debba essere massimale. La terapia antiaggregante e la PCI sono due campi della ricerca in continua evoluzione e sono stati oggetto di numerosi trial clinici randomizzati negli ultimi anni e fonte di continuo aggiornamento delle linee guida internazionali sulle SCA. In questo ambito, diverse questioni rimangono ancora irrisolte come le combinazioni farmacologiche, il timing di somministrazione, il dosaggio e la durata del trattamento farmacologico¹¹⁴.

La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration che includeva 287 studi eseguiti in pazienti ad alto rischio con patologie cardiovascolari, ha stabilito che l'ASA riduce l'incidenza di morte, infarto miocardico ed ictus del 25%¹¹⁵. Tale riduzione di morte e ictus intraospedaliero con il pretrattamento con ASA è stata anche confermata in serie recenti di pazienti sottoposti a PCI¹¹⁶. Se il trattamento cronico con ASA possa essere ridotto dopo impianto di stent a fronte di un'antiaggregazione più efficace e prolungata con un nuovo inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ è oggetto del trial multicentrico in corso GLOBAL LEADERS¹¹⁷. **Ad oggi il panel attribuisce un punteggio di 3 all'uso dell'ASA nella PCI dei pazienti con SCA.**

Lo studio CURRENT OASIS-7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions) aveva l'obiettivo specifico di studiare quali fossero le dosi ottimali di clopidogrel e di ASA nei pazienti con SCA sottoposti a PCI entro 72 ore dall'ingresso in ospedale¹¹⁸. Dati recenti suggerivano che raddoppiando la dose di clopidogrel (600 mg di carico e successivamente 150 mg/die per 1 settimana) si potesse ottenere un effetto più rapido e potente rispetto alla dose standard (300 mg di carico e successivamente 75 mg/die), che si sarebbe potenzialmente tradotto in un maggiore beneficio clinico netto. Lo studio, condotto in 597 unità coronariche di 39 paesi, ha incluso più di 25 000 pazienti. Tra i 17 000 pazienti sottoposti a PCI (una delle 13 sottoanalisi prespecificate del CURRENT) si è osservata una riduzione del 15% dell'endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus, nel gruppo trattato con la doppia dose di clopidogrel (HR 0.86; IC 95% 0.74-0.99; p=0.039)¹¹⁸, anche se con una significatività superiore rispetto a quella richiesta e prespecificata per documentarne la superiorità (p=0.01). Questo beneficio è stato guidato soprattutto da una riduzione del 22% di infarto miocardico. Inoltre, si è verificata una riduzione del 42% del rischio di trombosi di stent. La doppia dose non ha prodotto un aumento delle emorragie cerebrali o fatali, anche se sono risultate significativamente aumentate le emorragie maggiori¹¹⁸. Lo studio ha indicato inoltre che non ci sono differenze tra basse dosi (75-100 mg/die) e alte dosi (300-325 mg/die) di ASA, sia in termini di efficacia che di sicurezza¹¹⁸. **Per tali motivi e per la documentata superiorità dei nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂, il panel consiglia un dosaggio di 600 mg di clopidogrel in caso di PCI nelle SCA e attribuisce un punteggio di 1 in questo contesto.**

Dal trial PLATO sono stati pubblicati i dati derivanti dalla popolazione che era stata indirizzata ad una strategia invasiva (PLATO INVASIVE), quindi non solo a PCI, ma anche i pazienti inizialmente candidati a coronarografia e/o CABG¹¹⁹. Al momento della randomizzazione, una strategia invasiva è stata pianificata nel 72% dei pazienti con SCA arruolati nel trial. L'endpoint primario si è verificato, consistentemente con la popolazione generale arruolata in PLATO, nel 9% nel gruppo ticagrelor vs 10.7% nel gruppo clopidogrel (HR 0.84; IC 95% 0.75-0.94; p=0.0025), senza alcuna differenza in termini di sanguinamenti maggiori o severi¹¹⁹. È d'uopo ricordare che nel PLATO il re-loading di clopidogrel e ticagrelor nei pazienti sottoposti a PCI era consentito e raccomandato per protocollo, delineando una popolazione altamente disaggregata, di cui circa il 50% aveva comunque ricevuto clopidogrel in pretrattamento ed il 20% aveva ricevuto più di 600 mg di clopidogrel in entrambi i bracci di randomizzazione (Tabella 6). Il ticagrelor ha significativamente ridotto l'incidenza di trombosi di stent secondo tutte le definizioni dell'Academic Research Consortium (ARC): documentata (HR 0.67; IC 95% 0.50-0.90; p=0.0091); documentata o probabile (HR 0.75; IC 95% 0.59-0.95; p=0.017); e documentata, probabile o possibile (HR 0.77; IC 95% 0.62-0.95)¹²⁰. Per un effetto da attribuire probabilmente al caso, la trombosi di stent risultava, in termini assoluti, significativamente ridotta nel braccio ticagrelor per gli stent convenzionali ma non per quelli a rilascio di farmaco (sia la trombosi documentata, p=0.23, che quella documentata o probabile, p=0.65), sebbene tale differenza non fosse significativa per quanto concerne la p di interazione (p=0.74), che tuttavia nella medesima analisi sulla trombosi di stent è risultata ai limiti della significatività (p di interazione =0.07) nel confronto tra i pazienti che avevano ricevuto più o meno di 600 mg di clopidogrel prima della randomizzazione¹²⁰.

Per tali ragioni il panel attribuisce un punteggio di 2 alla qualità dei dati sul ticagrelor in caso di PCI nelle SCA.

I dati dell'efficacia del prasugrel nei pazienti sottoposti a PCI derivano invece dal trial TRITON-TIMI 38⁴¹, studio indirizzato unicamente a questa popolazione (vedi paragrafi precedenti). Nel TRITON-TIMI 38 si è registrata una marcata riduzione dell'incidenza di trombosi di stent tra i pazienti randomizzati a prasugrel: la trombosi possibile o probabile, secondo la definizione dell'ARC, è stata ridotta del 52% (1.1 vs 2.4%; p<0.001) mentre quella documentata (all'angiografia o all'autopsia) è stata ridotta del 58% (0.9 vs 2.0%; p<0.001). Questi dati erano consistenti tra i pazienti che avevano ricevuto stent convenzionali o medicati^{41,42}. **Sulla scorta di queste evidenze specifiche il panel attribuisce un punteggio di 3 al prasugrel nei pazienti con SCA clopidogrel naïve e senza le note limitazioni d'uso da sottoporre a PCI.**

Gli inibitori GPIIb/IIIa sono stati a lungo utilizzati in caso di PCI in corso di SCA e sono state prodotte diverse evidenze in epoca precedente all'immissione di nuovi farmaci antiplateletici. Studi osservazionali, trial randomizzati e metanalisi su decine di migliaia di pazienti hanno suggerito un beneficio dell'utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa nei pazienti con SCA da sottoporre a PCI, soprattutto nei pazienti con positività dei biomarcatori, in termini di mortalità, reinfarto ma anche di endpoint surrogati^{93,121}. Rispetto a nuovi antitrombotici utilizzati in associazione alla PCI, come la bivalirudina, il beneficio clinico netto degli inibitori GPIIb/IIIa è minore a causa di un incremento del rischio associato di emorragie maggiori^{71,122,123}, per cui il loro utilizzo in sala di emodinamica è stato limitato al *bail-out* o a casi di rischio elevato come l'evidenza di trombosi intracoronarica. Trial clinici in corso come il BRAVE-4 (Efficacy Study of Combined Prasugrel and Bivalirudin Versus Clopidogrel and Heparin in Myocardial Infarction)¹²⁴ e l'HORIZONS-AMI II, valuteranno l'associazione nei pazienti STEMI sottoposti a PCI di bivalirudina e nuovi inibitori orali del P2Y₁₂.

Recenti studi e metanalisi hanno invece testato l'efficacia e la sicurezza di diverse modalità di somministrazione degli inibitori GPIIb/IIIa durante PCI primaria, ovvero la somministrazione periferica vs la somministrazione intracoronarica, con risultati promettenti a 30 giorni a favore della somministrazione intracoronarica¹²⁵⁻¹³¹. Successivamente queste due strategie sono state valutate in un ampio trial clinico randomizzato, l'AIDA STEMI (Abciximab i.v. Versus i.c. in ST-elevation Myocardial Infarction), in cui più di 2000 pazienti sono stati randomizzati ad infusione periferica (bolo più infusione) vs bolo intracoronarico più infusione periferica di abciximab, senza registrare alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza, reinfarto o scompenso cardiaco a 90 giorni (7.0 vs 7.6%; OR 0.91; IC 95% 0.64-1.28; p=0.58)¹³² e ad 1 anno¹³³. Diversi sembrano invece i dati a favore della somministrazione loco-regionale di abciximab con pallone poroso dedicato. Nell'INFUSE-AMI (Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction)¹³⁴, in cui 450 pazienti con infarto anteriore tutti adeguatamente pretrattati con antiaggreganti orali e bivalirudina e randomizzati con disegno 2x2 ad abciximab loco-regionale vs no abciximab e trombectomia manuale vs trattamento standard, si è osservata una riduzione dell'area infartuale a 30 giorni a favore della somministrazione intracoronarica locale (p=0.03). È d'uopo infine sottolineare che nell'INFUSE-AMI il bolo intracoronarico non era seguito dall'infusione di abciximab e questo potrebbe essere un motivo della bassa incidenza di sanguinamenti maggiori osservati nello studio. Sebbene la somministrazione del solo bolo (anche per via periferica) sia pratica comune ed abbia dei presupposti farmacocinetici di efficacia ed un plausibile miglior profilo di sicurezza, il panel ritiene che siano necessari ulteriori studi clinici per una chiara raccomandazione di questa pratica. Inoltre, sebbene questa strategia di somministrazione intracoronarica abbia bisogno di ulteriori dati scientifici (probabilmente con un differente dosaggio rispetto alla somministrazione periferica o, come precedentemente accennato, evitando la somministrazione dell'infusione al fine di ridurre al minimo le complicazioni emorragiche) per il loro routinario impiego nella pratica clinica, si deve sottolineare che, per questa innovativa modalità di somministrazione, la maggior parte degli studi sia stata ad oggi condotta utilizzando l'abciximab. **All'analisi della mole e qualità dei dati sulla somministrazione periferica, il panel attribuisce un punteggio di 2 ad abciximab e tirofiban e un punteggio di 1 ad eptifibatide nel contesto della PCI.**

Tabella 6. Pazienti che hanno assunto clopidogrel in aperto prima della randomizzazione nello studio PLATO (sottogruppo di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica).

	Ticagrelor (n=4736)	Clopidogrel (n=4736)
Qualsiasi dosaggio	2306 (48.7%)	2333 (49.3%)
75-275 mg	324 (6.8%)	326 (6.9%)
300-575 mg	992 (20.9%)	1056 (22.3%)
600-675 mg	972 (20.5%)	936 (19.8%)
>675 mg	18 (0.4%)	15 (0.3%)

Per quanto riguarda il cangrelor, esso ha, nell'ambito della PCI, dati su migliaia di pazienti inclusi in due studi, il CHAMPION-PCI e il CHAMPION-PLATFORM (in entrambi gli studi la randomizzazione avveniva in sala di emodinamica; nel CHAMPION-PCI la randomizzazione avveniva all'inizio della PCI, nel CHAMPION-PLATFORM avveniva immediatamente dopo la PCI)¹³⁵⁻¹³⁷. Entrambi questi studi sono stati negativi per quanto concerne l'endpoint primario con un lieve incremento delle emorragie maggiori nel braccio cangrelor¹³⁵⁻¹³⁷. Recentemente è stato pubblicato il CHAMPION-PHOENIX in cui, come precedentemente commentato, si è osservata una riduzione significativa a 48 ore dell'endpoint composito nel braccio cangrelor rispetto a 300 mg di clopidogrel somministrati prima della PCI⁷³. **Il panel attribuisce un punteggio cautelativo di 1 al cangrelor nei pazienti con SCA sottoposti a PCI.**

5. Disfunzione renale

In Italia, secondo i registri ANMCO degli ultimi anni, l'incidenza di disfunzione renale è pari a circa il 5% nello STEMI e attorno al 10% nella SCA-NSTE, con maggiori percentuali tra i pazienti trattati conservativamente rispetto a quelli sottoposti a rivascolarizzazione miocardica¹³⁸⁻¹⁴⁰. Nel registro svedese Swe-deheart, che ha arruolato più di 57 000 pazienti SCA fra il 2003 e il 2006 in cui è stata stimata la funzione renale applicando la formula dell'MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), al crescere della fascia di età vi era un costante incremento di incidenza di insufficienza renale che arrivava, nella popolazione tra 70 e 80 anni, ad essere pari al 48% per la disfunzione di grado moderato (filtrato glomerulare stimato tra 60 e 30 ml/min/1.73 m²) e pari al 10% per il grado severo (filtrato glomerulare stimato <30 ml/min/1.73 m² o pazienti in dialisi)¹⁴¹.

L'impatto prognostico a breve e lungo termine della disfunzione renale nei pazienti con SCA è rilevante in termini di mortalità, rischio ischemico e rischio emorragico e tale rischio aumenta in maniera esponenziale nei pazienti con filtrato glomerulare ≤30 ml/min/1.73 m²¹⁴², perlopiù esclusi dai larghi studi clinici e che quindi per il panel meritano una trattazione ed un punteggio differenziato. Inoltre i pazienti con disfunzione renale sottoposti a PCI presentano un rischio di trombosi di stent documentata o probabile che è circa 3.5 volte superiore allo standard, un rischio che è secondo solamente all'interruzione precoce della duplice antiaggregazione piastinica¹⁴³.

È importante considerare che la maggioranza delle terapie antiaggreganti di cui attualmente disponiamo presentano per la maggior parte un'eliminazione per via renale (solo il ticagrelor e l'abciximab hanno vie di eliminazione metabolica diverse)^{144,145} e ciò può avere importanti ripercussioni sul profilo di rischio emorragico di questi agenti nei pazienti con disfunzione renale.

L'ASA riduce la mortalità intraospedaliera del 64-80% in tutti i quartili di clearance di creatinina^{146,147} e si associa a una riduzione di circa il 50% di infarto miocardico nei pazienti con filtrato glomerulare <60 ml/min¹⁴⁸. In aggiunta, alcuni studi hanno documentato che una bassa dose di ASA (100 mg) nei pazienti con insufficienza renale cronica non viene a determinare un incremento di sanguinamenti maggiori né una progressione nel livello di insufficienza renale¹⁴⁹. Pertanto, **sulla base di tali dati di efficacia e sicurezza il panel attribuisce un punteggio di 3 all'ASA nei pazienti con SCA e disfunzione renale.**

Esistono pochi dati a supporto dell'utilizzo del clopidogrel in questa popolazione di pazienti. Alcune sottoanalisi degli stu-

di CREDO¹⁵⁰ e CURE¹⁵¹ hanno sostanzialmente documentato una riduzione di efficacia del clopidogrel rispetto al placebo nei pazienti con filtrato glomerulare <60 ml/min, con un parallelo incremento di rischio di trasfusioni e sanguinamenti minori. Tuttavia, **anche tenendo conto dell'ampia esperienza maturata con il clopidogrel in questa popolazione ad alto rischio ischemico ed emorragico, il panel attribuisce al clopidogrel un punteggio di 3 nei pazienti con filtrato glomerulare tra 59 e 31 ml/min e un punteggio di 1 nei pazienti con disfunzione renale severa (filtrato glomerulare <30 ml/min).**

Ad oggi sono state pubblicate poche esperienze sul sottogruppo di pazienti con insufficienza renale trattati con prasugrel^{152,153}. Esistono dati non pubblicati derivati dal TRITON-TIMI 38 utilizzati più che altro per una validazione richiesta dalle autorità regolatorie del farmaco, in cui non vi erano differenze tra pazienti con o senza insufficienza renale trattati con prasugrel vs clopidogrel (HR 0.86; IC 95% 0.66-1.11; p=0.52) (data on file).

Di contro, in una sottoanalisi prespecificata dello studio PLATO sul 21% della popolazione globale (circa 3200 pazienti) che presentava un filtrato glomerulare tra 30 e 60 ml/min (valutato con la formula di Cockcroft-Gault) si è confermato il beneficio del ticagrelor rispetto al clopidogrel in termini di riduzione dell'endpoint primario (17.3 vs 22.0%; HR 0.77; IC 95% 0.65-0.90) con una riduzione assoluta del rischio maggiore rispetto alla popolazione con normale funzione renale (7.9 vs 8.9%; HR 0.90; IC 95% 0.79-1.02), e con un vantaggio anche in termini di mortalità totale (10.0 vs 14.0%; HR 0.72; IC 95% 0.58-0.89) incrementale con il peggioramento della funzione renale¹⁵⁴. A ciò si associava un incremento delle emorragie maggiori non correlate a CABG del 22% e 26% secondo la classificazione PLATO e TIMI, rispettivamente¹⁵⁴. Nonostante questi dati estremamente promettenti di ticagrelor nella popolazione con SCA e disfunzione renale, è da considerare che il beneficio osservato viene drasticamente ridotto se si classificano i pazienti con la formula MDRD e che, se si considera la sola popolazione PLATO senza disfunzione renale, la riduzione di mortalità nel braccio ticagrelor scenderebbe ad un non significativo 9% (come se tutto il beneficio in mortalità o l'ipotetica efficacia indotta dall'inibizione del reuptake dell'adenosina attribuita al ticagrelor fosse ascrivibile ai soli pazienti con disfunzione renale)¹⁵⁵. **Per tutte queste motivazioni il panel attribuisce al prasugrel un punteggio di 2 nei pazienti clopidogrel naive da sottoporre a PCI con le note limitazioni d'uso e filtrato glomerulare tra 59 e 31 ml/min ed un punteggio di 1 in caso di disfunzione renale severa (filtrato glomerulare <30 ml/min), mentre attribuisce un punteggio di 2 al ticagrelor per tutti i gruppi di pazienti con disfunzione renale e SCA.**

Anche per gli inibitori GPIIb/IIIa non sono disponibili trial che abbiano specificamente valutato l'impiego di queste molecole nei pazienti con insufficienza renale. Dalle sottoanalisi disponibili deriva che il beneficio offerto dagli inibitori GPIIb/IIIa sembra non essere influenzato dalla presenza di insufficienza renale, con un parallelo incremento dell'incidenza di sanguinamenti minori e maggiori¹⁵⁶. Ovviamente per gli inibitori GPIIb/IIIa ad escrezione renale (tirofiban ed eptifibatide) vanno adottate tutte le misure di riduzione del dosaggio in questa sottocategoria di pazienti per evitare il sovradosaggio dei farmaci e relativi eventi emorragici; per il tirofiban, in caso di filtrato glomerulare stimato <30 ml/min/1.73 m² va sommini-

strato un bolo di 0.2 µg/kg/min seguito da un'infusione di 0.05 µg/kg/min mentre per l'eptifibatide, controindicato in pazienti in dialisi, va somministrato un bolo di 180 µg/kg/min seguito da un'infusione di 1 µg/kg/min in caso di filtrato glomerulare stimato <50 ml/min/1.73 m². Pertanto, **anche sulla scorta dell'esperienza maturata, nei pazienti con disfunzione renale e SCA il panel attribuisce alla classe degli inibitori GPIIb/IIIa un punteggio di 2 in caso di filtrato glomerulare tra 59 e 31 ml/min e un punteggio di 1 in caso di disfunzione renale severa (filtrato glomerulare <30 ml/min).**

6. Diabete mellito

È ben noto che i pazienti affetti da SCA ed iperglicemia o diabete mellito anamnestico presentano un tasso di mortalità più elevato rispetto ai non diabetici^{157,158}. Ciò può essere in parte spiegato dal fatto che l'alterazione del metabolismo glicidico, l'insufficienza dell'azione insulinica, molteplici condizioni metaboliche ed altre anomalie cellulari (es. aumentato turnover piastrinico, upregulation del segnale P2Y₁₂ e stress ossidativo) spesso associate al diabete mellito, provocano un'intensa attivazione dell'aggregazione piastrinica¹⁵⁹. Alla presenza di diabete mellito si associa anche una resistenza ai farmaci antiaggreganti piastrinici almeno 4-5 volte maggiore rispetto ai non diabetici^{160,161}. Di conseguenza, l'efficacia di un antiaggregante come il clopidogrel nei pazienti diabetici, su cui mancano studi specifici, è fortemente ridotta^{160,161} e questo impatta sulla mortalità totale e cardiovascolare di questi pazienti per i quali probabilmente si deve ipotizzare una strategia antitrombotica più aggressiva o quantomeno differente rispetto ai non diabetici, ipotizzando anche la doppia somministrazione giornaliera di blandi antiaggreganti come l'ASA^{160,161}. **Per tale motivo ed in considerazione dei dati successivamente riportati di superiorità clinica in assenza di un incremento del rischio emorragico delle nuove tienopiridine, il panel attribuisce un punteggio di 1 al clopidogrel, sempre in associazione all'ASA, a cui il panel attribuisce un punteggio di 3.** Il panel inoltre suggerisce di non considerare il risultato di test di aggregazione piastrinica¹⁶²⁻¹⁶⁴, soprattutto in questa particolare popolazione di pazienti, nella scelta clinica routinaria della terapia antiaggregante. Da un punto di vista clinico e considerando i benefici sotoriportati, è da prendere in considerazione il passaggio ad una nuova tienopiridina se un paziente diabetico presenta una SCA ed è in trattamento con clopidogrel.

In tal senso i dati del TRITON-TIMI 38 suggeriscono che il prasugrel presenta un'efficacia maggiore del clopidogrel in termini di endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus) nel sottogruppo prespecificato di circa 3000 pazienti con storia di diabete mellito (12.2 vs 17.0%; HR 0.70; p<0.001, p di interazione =0.09), efficacia legata soprattutto alla riduzione degli eventi infartuali (8.2 vs 13.2%; HR 0.60; p<0.001, p di interazione =0.02)¹⁶⁵. Tale beneficio è stato osservato sia tra i soggetti diabetici in trattamento insulinico (14.3 vs 22.2%; HR 0.63; p=0.009) che tra quelli che non ricevevano insulina (11.5 vs 15.3%; HR 0.74; p=0.009), senza alcun incremento significativo delle emorragie maggiori secondo la classificazione TIMI. In aggiunta, il prasugrel ha ridotto significativamente la trombosi di stent nei pazienti diabetici (3.6 vs 2.0%; HR 0.52; p=0.007)¹⁶⁵ e sembra essere di beneficio in questa popolazione anche nel ridurre la frequenza di eventi clinici ricorrenti dopo il ricovero indice per SCA, rispetto ai pazienti senza storia clinica di diabete mellito (11.7 vs 27%)¹⁶⁶.

Tra i 4662 pazienti con storia di diabete mellito arruolati nel PLATO, la riduzione di ticagrelor vs clopidogrel in termini di endpoint primario composito (HR 0.88; IC 95% 0.76-1.03), mortalità per ogni causa (HR 0.82; IC 95% 0.66-1.01), e trombosi di stent (HR 0.65; IC 95% 0.36-1.17), in assenza di incremento dei sanguinamenti maggiori (HR 0.95; IC 95% 0.81-1.12), è risultata consistente alla popolazione globale senza alcuna interazione tra lo stato diabetico ed il trattamento¹⁶⁷. Non vi era alcuna eterogeneità tra i pazienti diabetici che assumevano o meno insulina, ed il ticagrelor ha ridotto significativamente l'incidenza di endpoint primario, mortalità per ogni causa, e trombosi dello stent nei pazienti con emoglobina glicata superiore alla mediana (HR 0.80, IC 95% 0.70-0.91; HR 0.78, IC 95% 0.65-0.93; e HR 0.62, IC 95% 0.39-1.00, rispettivamente) con una simile frequenza di sanguinamenti (HR 0.98; IC 95% 0.86-1.12)¹⁶⁷. **In considerazione dei dati riportati dalle diverse sottoanalisi dei principali studi (TRITON-TIMI 38 e PLATO), il panel attribuisce un punteggio di 3 al prasugrel (nei pazienti clopidogrel naive, in assenza di controindicazioni alla molecola, a coronarie note da sottoporre a PCI) e un punteggio di 2 al ticagrelor nei pazienti affetti da SCA con storia di diabete mellito destinati a qualsiasi strategia terapeutica.**

I dati sugli inibitori GPIIb/IIIa documentano un particolare beneficio di questi agenti in questa popolazione di pazienti SCA ad alto rischio, soprattutto se sottoposti a PCI¹⁶⁸, ma risalgono ad epoche di blanda antiaggregazione piastrinica orale¹⁶⁹. Da ciò deriva la necessità di riconsiderare l'utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa nei pazienti diabetici con le nuove tienopiridine attualmente in commercio. **A fronte del consistente beneficio riportato in letteratura degli inibitori GPIIb/IIIa nella popolazione diabetica, il panel attribuisce un punteggio di 3 a questa classe di farmaci, ribadendo la scarsità di dati sul rapporto efficacia/sicurezza dell'associazione tra inibitori GPIIb/IIIa e nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂.**

7. Anziani

Il paziente anziano, spesso escluso dai trial clinici randomizzati, presenta problematiche specifiche da considerare, quali (a) la ridotta massa magra che può cambiare il volume di distribuzione di farmaci idrofilici e lipofilici; (b) il rallentato transito intestinale che può cambiare l'assorbimento dei farmaci; (c) la politerapia che crea problematiche di interazioni farmacologiche; (d) le comorbidità, come la disfunzione renale che può determinare l'accumulo di farmaci eliminati per via renale¹⁷⁰.

La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists Collaboration suggerisce che l'ASA, somministrata in prevenzione secondaria, riduce il rischio composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus del 23% nei pazienti con più di 65 anni¹⁷¹. Il dosaggio dell'ASA da somministrare nell'anziano è la minima dose efficace (75-150 mg), anche se anch'essa è associata ad un maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale, in particolar modo in soggetti anziani con storia di pregresso sanguinamento¹⁷¹. **La solidità scientifica, nonché l'esperienza clinica maturata con l'ASA nei pazienti anziani con SCA è stata giudicata tale da attribuirle un punteggio di 3.**

Per quanto concerne il clopidogrel, la maggior mole di dati deriva dal CURE, ove rispetto ai pazienti più giovani la riduzione del RR dell'incidenza di endpoint primario (morte vascolare, infarto miocardico ed ictus) è risultata essere più attenuata

ta nell'anziano (13 vs 29%), anche se poi ciò si traduceva in una simile riduzione del rischio assoluto (2.0 vs 2.2%), probabilmente da attribuire alla maggiore prevalenza di patologia vascolare e coronarica con l'avanzare dell'età⁹. A margine di ciò bisogna sottolineare che diversi studi osservazionali e farmacodinamici convergono nel suggerire che tra i pazienti anziani aumenta la resistenza al clopidogrel probabilmente perché aumentano le comorbidità che sono più specificamente associate a questo tipo di problematica, come ad esempio il diabete mellito e l'insufficienza renale¹⁷². **Sulla scorta di questi dati, dell'esperienza accumulata negli anni e della relativa sicurezza della molecola, il panel attribuisce un punteggio di 3 al clopidogrel negli anziani con SCA.**

Confrontando l'efficacia dei nuovi antiaggreganti inibitori del recettore P2Y₁₂ nella popolazione anziana con SCA, si osservano percentuali identiche nel confronto tra la nuova molecola (prasugrel e ticagrelor) ed il clopidogrel (18.3 vs 17.2%), malgrado tutte le differenze dei principali studi (TRITON-TIMI 38 e PLATO), come precedentemente sottolineato^{41,173} (Figura 9). Quindi prasugrel e ticagrelor, almeno da un punto di vista numerico, determinano una lieve riduzione dell'endpoint ischemico nella popolazione anziana, ma senza raggiungere la significatività in quanto i numeri erano ridotti e naturalmente il potere dello studio era stato calcolato sull'endpoint principale della popolazione globale. Di contro, i sanguinamenti maggiori non correlati a CABG sono risultati lievemente incrementati nei bracci di entrambi i nuovi antiaggreganti rispetto al clopidogrel. È ben noto che nel TRITON-TIMI 38 i pazienti di età ≥ 75 anni trattati con prasugrel presentavano un rischio aumentato di sviluppare sanguinamenti maggiori e fatali rispetto al clopidogrel (4.2 vs 3.4%; HR 1.36; p=0.24), risultando in una neutralità di beneficio clinico netto (21.7 vs 21.5%; HR 0.99; p=0.92)⁴¹. In tal senso l'FDA dichiara che una dose di 10 mg di prasugrel nei soggetti anziani sottoposti a rivascolarizzazione percutanea può essere presa in considerazione qualora siano

presenti caratteristiche ad alto rischio quali il diabete o un precedente infarto del miocardio¹⁷⁴; viceversa, l'EMA (European Medicines Agency) considera una dose ridotta di 5 mg in tutti i pazienti al di sopra dei 75 anni con SCA da sottoporre a PCI, in assenza di ampi dati clinici sulla sicurezza di questo dosaggio ma solo sulla base di studi di farmacocinetica¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. In tal senso lo studio di cross-over GENERATIONS (Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Very Elderly and Non-Elderly Patients With Stable Coronary Artery Disease), condotto su 73 pazienti anziani (età media 79 ± 3 anni) con angina stabile, ha dimostrato che il dosaggio di 5 mg di prasugrel non è inferiore ai 10 mg con una migliore risposta farmacodinamica ed un minor numero di *non-responder* rispetto ai 75 mg di clopidogrel¹⁷⁶. Nel recente studio TRILOGY ACS tra i circa 2000 pazienti con età ≥ 75 anni e SCA trattata conservativamente non si è osservata alcuna differenza in termini di efficacia (endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus) tra i 5 mg di prasugrel ed i 75 mg di clopidogrel (HR 1.03; IC 95% 0.86-1.22), con una simile incidenza di emorragie maggiori secondo la classificazione TIMI (4.1 vs 3.4%; HR 1.09; IC 95% 0.57-2.08)¹¹⁰ (Figura 10). L'uso della dose ridotta appare anche essere ragionevole nei pazienti con un'altra controindicazione relativa al prasugrel, ovvero i soggetti con peso < 60 kg, come suggerito dallo studio di cross-over su pazienti stabili FEATHER (Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Low Body Weight Versus Higher Body Weight with Coronary Artery Disease)¹⁷⁸. Determinare se i 5 mg siano superiori al dosaggio standard di clopidogrel nei pazienti anziani sottoposti a rivascolarizzazione miocardica è l'obiettivo dello studio italiano in corso ELDERLY-ACS 2, in cui circa 2000 pazienti ultrasettantacinquenni con SCA sottoposti a PCI saranno randomizzati a clopidogrel 300 mg di carico seguiti da 75 di mantenimento e prasugrel 60 mg di carico seguiti da 5 mg di mantenimento con follow-up a 12 mesi per la valutazione di un endpoint primario composito di morte, infarto miocardico, ictus,

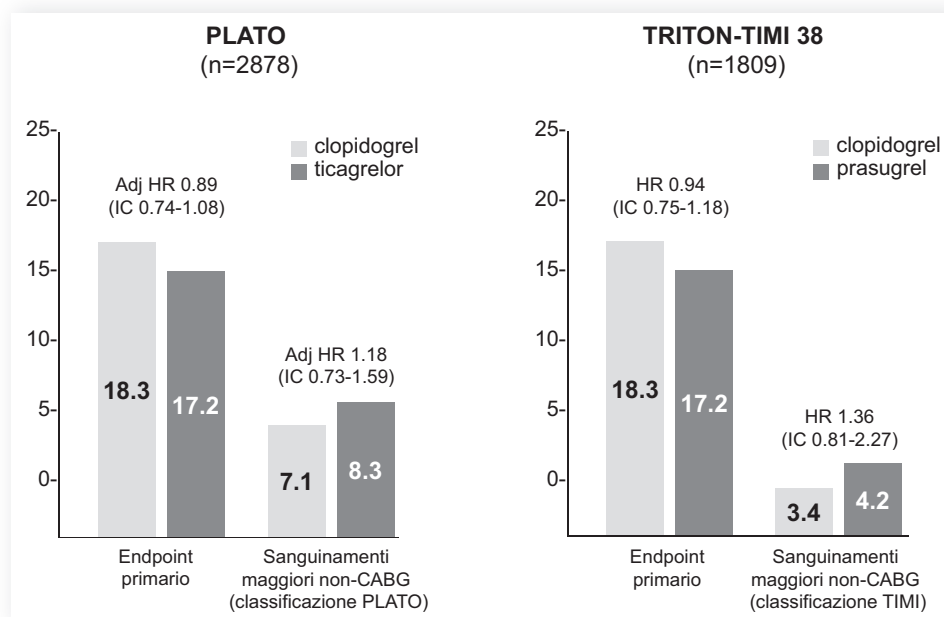


Figura 9. Incidenza di endpoint primario e sanguinamenti maggiori nella popolazione anziana (≥ 75 anni) inclusa nei principali trial clinici sui nuovi inibitori orali del recettore piastinico P2Y₁₂. CABG, bypass aortocoronarico; Adj HR, hazard ratio aggiustato; IC, intervallo di confidenza.

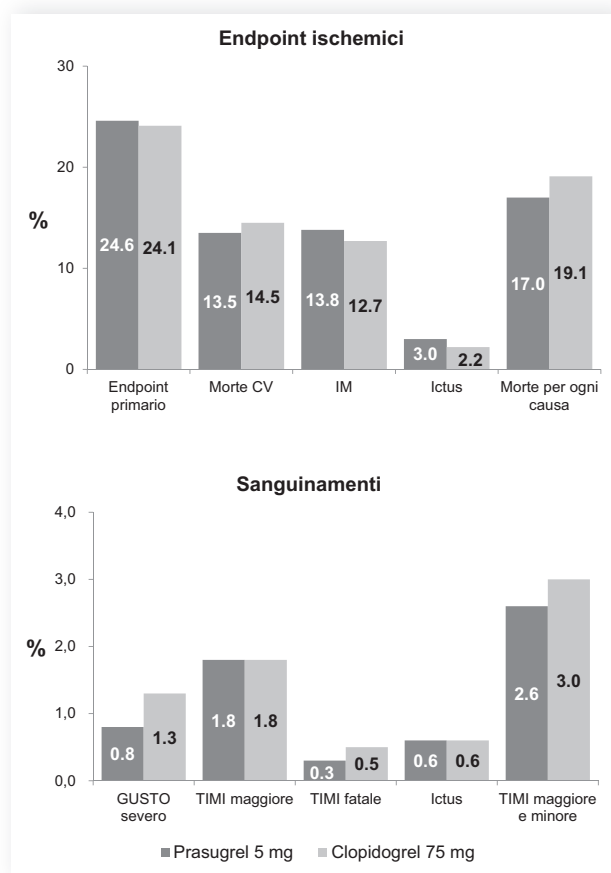


Figura 10. Endpoint compositi e singoli di efficacia e sicurezza nella popolazione anziana (≥ 75 anni) arruolata nel trial TRILOGY ACS. CV, cardiovascolare; IM, infarto miocardico.

riospedalizzazione per cause cardiovascolari e sanguinamenti severi, secondo la classificazione del Bleeding Academic Research Consortium (BARC). **In attesa di questi ulteriori dati e sulla scorta di quanto a disposizione, il panel attribuisce un punteggio di 1 al prasugrel nel sottogruppo anziani.**

Per il ticagrelor il sottogruppo prespecificato del PLATO di pazienti con più di 75 anni ($n=2878$) è stato valutato per vari endpoint di sicurezza (emorragie maggiori, dispnea e pause ventricolari) ed efficacia (endpoint composito, morte cardiovascolare, morte per ogni causa, infarto miocardico, ictus e trombosi di stent) e tutte le interazioni sono risultate negative; quindi i risultati del trial principale non dipendono dall'età avanzata in generale (≥ 75 anni), né per fasce di età crescenti di 5 anni in 5 anni (dai 25 ai 95 anni)¹⁷³. Inoltre, in questa popolazione ad alto rischio, il ticagrelor ha ridotto significativamente l'incidenza di eventi ischemici ricorrenti rispetto al clopidogrel¹⁷⁹. **Sulla scorta di questi dati confortanti, il panel attribuisce un punteggio di 2 al ticagrelor in attesa di nuovi dati e di maturare l'esperienza clinica sul profilo di sicurezza di questa nuova molecola nella popolazione anziana con SCA.**

Infine, per quanto riguarda gli inibitori GPIIb/IIIa, essi sono stati accorpati in un'unica categoria considerando alcune analisi *post-hoc* di trial clinici randomizzati in cui i pazienti anziani non venivano esclusi, come ad esempio il CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications)¹⁸⁰, e la metanalisi di Boersma et al.¹²¹ in

cui il delta di beneficio della loro somministrazione declinava con l'età e diventava pari al 4% sopra i 70 anni, aumentando del 62% il rischio di sanguinamento maggiore. Forse questi risultati sull'utilizzo degli inibitori GPIIb/IIIa nell'anziano potrebbero migliorare da una selezione di pazienti molto attenta, ad esempio escludendo quelli a basso rischio, quelli sottoposti a strategia conservativa o quelli con gravi copatologie come l'insufficienza renale, nei quali è assolutamente raccomandato l'aggiustamento della dose in caso di utilizzo di eptifibatide e tirofiban al fine di evitare sovradosaggi (vedi paragrafo sulla disfunzione renale). Pertanto, **valutando i pochi dati disponibili ed il relativo rischio-beneficio osservato nella globalità di pazienti anziani con SCA, il panel attribuisce un punteggio di 1 alla classe degli inibitori GPIIb/IIIa.**

8. Alto rischio emorragico

Negli ultimi anni si è posta molta attenzione all'incidenza ed al relativo impatto clinico dei sanguinamenti indotti dall'utilizzo di terapie antitrombotiche sempre più efficaci ed alcuni studi randomizzati hanno incluso le emorragie maggiori nella valutazione non solo della sicurezza ma dell'endpoint primario di efficacia di un nuovo farmaco nei pazienti con SCA, affiancandole alle classiche incidenze di mortalità, infarto miocardico, ictus e rivascolarizzazione urgente¹⁸¹.

È ben noto che le linee guida raccomandano il ricorso precoce alla stratificazione del rischio nei pazienti con SCA⁵⁵. Tale stratificazione del rischio prevede una valutazione del rischio ischemico (preferenzialmente sulla base del punteggio GRACE) ma anche del rischio emorragico (per la scelta della strategia terapeutica e della terapia anticoagulante)⁵⁵. Lo score per la valutazione del rischio di sanguinamento del CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) deriva dall'omonimo registro sulle SCA e consta di un punteggio che serve a prevedere il rischio di sanguinamenti maggiori alla luce di 8 parametri: il basso ematocrito, bassi valori di clearance della creatinina, il sesso femminile, la presenza di diabete mellito, i segni di scompenso cardiaco, la pressione arteriosa bassa (o eccessivamente alta), l'elevata frequenza cardiaca e la presenza di altre vasculopatie¹⁸². Un punteggio <21 individua i pazienti a rischio molto basso, tra 21 e 30 si configura un basso rischio, tra 31 e 40 il rischio è moderato, tra 41 e 50 il rischio è alto e >50 configura un rischio molto elevato¹⁸². Tale stratificazione del rischio emorragico appare di fondamentale importanza in considerazione del fatto che esiste una stretta correlazione tra l'aggressività della terapia antitrombotica e l'incidenza di emorragie, per cui l'abilità del clinico dovrebbe essere quella di collocarsi in una finestra terapeutica ideale nella quale è minimizzato il rischio degli eventi ischemici e degli eventi emorragici. L'emorragia può determinare shock, anemia, necessità di trasfusioni che si associano ad attivazione dei meccanismi di infiammazione e trombosi, ma molto spesso anche la riduzione o la sospensione dei trattamenti antitrombotici raccomandati e tutto ciò si può tradurre in un aumento di mortalità a lungo termine. I fattori che condizionano il rischio emorragico nelle SCA sono legati al paziente (es. peso corporeo, funzione renale, comorbidità), al farmaco (potenza del farmaco, finestra terapeutica, durata della terapia) ed alla qualità del trattamento (numero di farmaci antitrombotici utilizzati, associazioni farmacologiche, eventuale strategia invasiva, accesso vascolare, mancato uso di farmaci gastroprotettivi, aderenza alla terapia, e gestione delle complicanze) (Figura 11)^{183,184}.



Figura 11. Fattori associati ad un aumentato rischio di sanguinamento.

L'ANMCO ha recentemente portato a termine il registro MANTRA (Management of patients with ACS in the real world practice in Italy: an outcomes research focused on the use of ANTithRombotic Agents)¹⁴¹ su 6400 pazienti con SCA (di cui il 45% STEMI) ricoverati tra aprile 2009 e dicembre 2010 in 52 unità di terapia intensiva cardiologica italiane. Questo registro era stato disegnato con lo scopo di osservare l'incidenza delle emorragie nel mondo reale di pazienti con SCA ricoverati in centri con elevata aderenza alle raccomandazioni delle linee guida. L'incidenza di emorragie maggiori intraospedaliere è risultata pari all'1.2% (1.4% nello STEMI e 1.1% nelle SCA-NSTE), molto più bassa rispetto a quanto riportato in altri registri¹⁸⁵, con una correlazione lineare tra sanguinamenti maggiori e mortalità a 6 mesi¹⁴¹.

Questa popolazione fragile è stata per lo più esclusa dai grandi trial clinici ed in considerazione della scarsità di dati disponibili, dell'assoluta mancanza di dati diretti o indiretti di confronto tra diversi antiaggreganti piastrinici, del fatto che nei maggiori studi clinici (PLATO e TRITON-TIMI 38) i nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂ sono stati associati ad un aumento delle emorragie maggiori non CABG-correlate in una popolazione selezionata ove i pazienti ad elevato rischio emorragico sono stati esclusi, nonché sulla base dell'ampia pratica clinica accumulata in questi anni, il panel attribuisce un punteggio di 3 all'uso del clopidogrel nei pazienti ad elevato rischio emorragico (CRUSADE score ≥ 50).

Alla luce della ragionevolezza clinica e di recenti trial clinici come ad esempio il PRODIGY (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study)¹⁸⁶, che ha documentato la sicurezza a 2 anni di una strategia di doppia antiaggregazione con ASA e clopidogrel di soli 6 mesi vs 24 mesi in termini di morte, infarto miocardico e ictus (10.1 vs 10.0%; HR 0.98; IC 95% 0.74-1.29; p=0.91) con una ridotta incidenza di sanguinamenti maggiori nel gruppo con minore durata di doppia antiaggregazione, in una popolazione *all-comers* di più di 2000 pazienti (di cui circa il 75% dei pazienti presentava SCA ed il 33% STEMI) sottoposti a PCI, ***il panel attribuisce un punteggio di 3 all'associazione***

ASA+clopidogrel pari a 6 mesi in questa popolazione ad elevato rischio emorragico.

I pazienti con SCA che assumono terapia anticoagulante orale (TAO) sono circa il 5-6% della popolazione totale. La TAO di per sé incrementa il rischio emorragico e l'aggiunta della sola ASA, nonché la triplice terapia (TAO+ASA+tienopiridina) sinora ampiamente utilizzata¹⁸⁷, incrementano esponenzialmente l'incidenza di eventi emorragici. Nel recente trial WOEST (What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting), 573 pazienti in TAO sottoposti a PCI sono stati randomizzati in aperto al solo clopidogrel o a clopidogrel+ASA documentando una maggiore sicurezza della duplice terapia rispetto alla triplice in termini di eventi emorragici, per lo più di minore entità (HR 0.36; IC 95% 0.26-0.50, p<0.0001)¹⁸⁸. Non esistono dati sull'associazione della TAO ad ASA e nuovi inibitori del recettore P2Y₁₂, a parte un piccolo studio su 377 pazienti sottoposti a PCI e trattati per 6 mesi con TAO e ASA in associazione a clopidogrel o prasugrel e quest'ultimo aumentava il rischio di emorragie maggiori di circa 4 volte rispetto allo standard¹⁸⁹. ***Sulla scorta di questi dati, il panel ha ritenuto ragionevole attribuire un punteggio di 3 all'aggiunta di clopidogrel nei pazienti con SCA che necessitano di assumere vecchi o nuovi anticoagulanti orali.*** Si suggerisce infine che non essendoci dati sul rischio emorragico della triplice terapia con i nuovi P2Y₁₂, nel caso il paziente sviluppi condizioni non preesistenti al momento del ricovero per SCA che necessitano della TAO (es. fibrillazione atriale) e sia già in trattamento con ASA+prasugrel o ticagrelor, è ragionevole sospendere il nuovo antiplastrinico e sostituirlo con clopidogrel.

Lo studio multicentrico randomizzato PIONEER AF-PCI confronterà tre diverse strategie di trattamento in circa 2100 pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI: (1) rivaroxaban 15 mg/die in aggiunta ad un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ (clopidogrel 75 mg/die o prasugrel 10 mg/die o ticagrelor 180 mg bid); (2) rivaroxaban 2.5 mg bid, ASA 75-100 mg/die in aggiunta ad un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ (clopidogrel 75 mg/die o prasugrel 10 mg/die o ticagrelor 180 mg bid); (3) TAO (INR 2.0-3.0), ASA 75-100 mg/die in

aggiunta ad un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ (clopidogrel 75 mg/die o prasugrel 10 mg/die o ticagrelor 180 mg bid)¹⁹⁰. L'endpoint primario sarà focalizzato sulla sicurezza e sarà costituito da sanguinamenti maggiori, maggiori e minori secondo la classificazione TIMI e sanguinamenti clinicamente rilevanti¹⁹⁰.

9. Pazienti già in trattamento con clopidogrel (*switching*)

Nel corso dell'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti con SCA abbiamo modo di associare diversi farmaci antitrombotici e passare da un preparato ad un altro all'interno della stessa classe di farmaci (*switch*), per migliaia di possibili permutazioni¹⁹¹.

In questo ambito consideriamo lo *switch* da clopidogrel ai nuovi farmaci antiaggreganti orali. In tal senso le evidenze disponibili sono scarse e per la stragrande maggioranza dei casi si basano su studi di farmacocinetica con piccoli numeri campionari. Ne deriva quindi che abbiamo spesso a disposizione dati sulla *performance* antiplastrinica di una strategia farmacologica di *switching* senza dati solidi sulla relativa efficacia clinica o sul profilo di sicurezza. Un recente studio con endpoint clinico e non meccanicistico, in cui 606 pazienti con SCA sono stati randomizzati a clopidogrel seguito da prasugrel (entrambi somministrati con dose di carico) vs solo prasugrel in dose di carico, ha suggerito che lo *switch* si associa ad un buon profilo di sicurezza in termini di sanguinamenti ma anche ad un incremento degli eventi cardiaci avversi, sostanzialmente dovuto ad una maggiore incidenza di CABG urgente¹⁹².

Esistono sostanzialmente due tipi di *switch*: (1) il cosiddetto "cross-over", ove ogni paziente è controllo di se stesso e riceve

prima il farmaco A, poi il farmaco B e nuovamente il farmaco A; in questo ambito esistono 7 lavori su pazienti stabili e 4 su pazienti con SCA; (2) lo *switch* vero e proprio da un farmaco all'altro ed in questo ambito sono stati pubblicati 3 studi su soggetti sani o pazienti con coronaropatia stabile, 5 studi su pazienti con SCA (8 studi sul prasugrel e nessuno sul ticagrelor) (Tabella 7)¹⁹³⁻²⁰⁰, oltre ovviamente all'ampio studio clinico PLATO, in cui era consentito lo *switch* da clopidogrel a ticagrelor (avvenuto nel 46% dei casi)⁴⁸.

Lo SWAP (SWitching Anti Platelet) è stato uno studio di fase 2 in cui sono stati randomizzati 140 pazienti con SCA in terapia con clopidogrel a tre bracci: clopidogrel 75 mg, prasugrel 10 mg o prasugrel in dose di carico (60 mg) più mantenimento (10 mg), che ha sostanzialmente dimostrato che una rapida ed efficace antiaggregazione piastrinica in corso di SCA (in termini di valutazione di unità di reattività piastrinica) si ottiene somministrando la dose di carico di prasugrel¹⁹⁴. Recentemente, nello studio TRIPLET (Transferring from Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients) 282 pazienti con SCA sottoposti a PCI sono stati randomizzati a tre strategie di dosaggio di carico (con prasugrel sempre dato in sala dopo la coronarografia): placebo e prasugrel 60 mg, clopidogrel 600 mg seguito da prasugrel 60 mg, e clopidogrel 600 mg seguito da prasugrel 30 mg, dimostrando che il carico di prasugrel dato in sala di emodinamica non era inferiore, in termini di reattività piastrinica misurata a 6 ore dalla PCI, ai bracci in cui i pazienti, oltre al carico in sala, ricevevano 600 mg di clopidogrel in pretrattamento²⁰⁰.

Un solo studio ha confrontato lo *switch* in un test a testa tra prasugrel e ticagrelor (terapie che venivano anche cambia-

Tabella 7. Studi di farmacodinamica pubblicati sullo *switching*.

Studio	Anno	Pazienti inclusi	Tipo di <i>switch</i>	Risultato
Payne et al. ¹⁹³	2008	39 soggetti sani	Clopidogrel/prasugrel	Lo <i>switch</i> al prasugrel (con LD o MD) era ben tollerato e risultava in una maggiore inibizione piastrinica rispetto alla MD di clopidogrel.
SWAP ¹⁹⁴	2010	100 pazienti SCA	Clopidogrel/prasugrel	Nei pazienti che ricevono clopidogrel durante SCA, lo <i>switch</i> a prasugrel si associava ad un'ulteriore riduzione della funzione piastrinica ad 1 settimana con la MD o <2 ore con la somministrazione della LD.
Capranzano et al. ¹⁹⁵	2011	20 pazienti ≥75 anni	Clopidogrel/prasugrel	Lo <i>switch</i> alla MD di prasugrel 5 mg nei pazienti anziani iporesponsivi al clopidogrel era associato ad una maggiore inibizione piastrinica.
TRIGGER-PCI ¹⁹⁶	2012	212 pazienti stabili	Clopidogrel/prasugrel trattati con DES	Nei pazienti iporesponsivi al clopidogrel, la LD di prasugrel produceva un'efficace antiaggregazione piastrinica con un buon profilo di sicurezza.
Lhermusier et al. ¹⁹⁷	2012	80 pazienti SCA	Clopidogrel/prasugrel	Nei pazienti iporesponsivi al clopidogrel, la LD di prasugrel si associava ad un'efficace antiaggregazione piastrinica.
Nehrenberg et al. ¹⁹⁸	2013	47 pazienti STEMI	Clopidogrel/prasugrel	La LD di prasugrel produceva un'antiaggregazione piastrinica ottimale, indipendentemente dal precarico con clopidogrel.
Cuisset et al. ¹⁹⁹	2013	107 pazienti SCA diabetici	Clopidogrel/prasugrel	La LD di prasugrel si associava ad una migliore antiaggregazione piastrinica con un discreto profilo di sicurezza (10% di sanguinamenti maggiori).
TRIPLET ²⁰⁰	2013	282 pazienti SCA	Clopidogrel/prasugrel	La reattività piastrinica ottenuta con la LD (60 mg) di prasugrel dopo 600 mg di clopidogrel non è risultata differente rispetto a quella ottenuta con la sola LD (60 mg) di prasugrel.

DES, stent medicato; LD, dose di carico; MD, dose di mantenimento; SCA, sindrome coronarica acuta; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

te in cross-over dopo 15 giorni di terapia) in 44 pazienti con SCA sottoposti a PCI e non responsivi al clopidogrel a 24 ore dalla procedura, suggerendo che il ticagrelor si associa ad una maggiore inibizione piastrinica rispetto al prasugrel (32.9 vs 101.3 unità di reattività piastrinica; $p < 0.001$)²⁰¹. Malgrado la mole di studi farmacodinamici e la plausibilità biologica dello *switching*, soprattutto tra molecole con lo stesso metabolita attivo (clopidogrel/prasugrel), il panel ritiene che sia auspicabile accumulare esperienza clinica e dati sulla sicurezza di questa strategia terapeutica prima di qualsiasi raccomandazione sul suo impiego. Inoltre, ad oggi si sconsiglia lo *switch* in pazienti ad elevato rischio emorragico e lo *switch* programmato (identificazione di categorie di pazienti in cui somministrare inizialmente clopidogrel per poi cambiare eventualmente la terapia antiaggregante in caso di PCI). **Alla luce delle evidenze riportate e dell'impatto clinico dei dati pubblicati, il panel attribuisce un punteggio di 2 allo switch clopidogrel/prasugrel ed un punteggio di 3 allo switch clopidogrel/ticagrelor.**

10. Pazienti candidati a chirurgia

Il timore che il paziente con SCA possa avere un'estensione della coronaropatia tale da richiedere un CABG influenza le scelte e le strategie terapeutiche, spesso inducendo ad un sottotrattamento nella fasi precoci della SCA per un'evenienza, la rivascolarizzazione chirurgica urgente, che col progredire dell'esperienza degli operatori e della tecnologia della cardiologia interventistica diventa sempre più rara^{114,202}. Inoltre, le recenti tecnologie chirurgiche come la chirurgia *off-pump*, le tecniche emergenti di *blood salvaging* e di trasfusione piastrinica, hanno notevolmente ridotto il rischio di emorragie maggiori nei pazienti con SCA operati in doppia antiaggregazione piastrinica²⁰³.

Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che l'uso perioperatorio di ASA e clopidogrel è associato ad un rischio aumentato di sanguinamento, trasfusioni, e reintervento per emorragie²⁰⁴⁻²¹⁰. In uno studio condotto in 14 centri che ha incluso 350 pazienti sottoposti a CABG, il rischio di reintervento a causa di emorragie era aumentato di 3 volte nei pazienti in cui era stato somministrato clopidogrel entro 5 giorni dall'intervento²¹¹. Tale intervallo temporale associato ad un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori nei pazienti in trattamento con clopidogrel sottoposti a CABG è consistente con quello derivante anche da una sottoanalisi del trial CURE¹⁰⁵. Da qui la raccomandazione che nei pazienti che assumono clopidogrel e nei quali è pianificato il CABG, il farmaco deve essere sospeso 5-7 giorni prima della chirurgia⁵⁵, indipendentemente dai valori di monitoraggio della reattività piastrinica²¹².

Per quanto concerne il prasugrel, i dati relativi alla sicurezza nel CABG sono relativamente scarsi, essendo deducibili solo dalla popolazione del TRITON-TIMI 38 (studio sostanzialmente disegnato per indirizzare i pazienti inclusi alla PCI) ove solo l'1% della popolazione arruolata è stata sottoposta a rivascolarizzazione chirurgica²¹³. In questo piccolo sottogruppo di pazienti il prasugrel è stato associato ad una riduzione della mortalità per ogni causa (OR 0.26; $p = 0.025$), a spese di un incremento dei sanguinamenti maggiori nel 13% dei casi vs il 3% dei pazienti trattati con clopidogrel (HR 4.73; IC 95% 1.90-11.82; $p < 0.001$)²¹³, per cui il comportamento pratico in caso di somministrazione precoce di prasugrel nei pazienti candidati a CABG è di sospenderlo almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico.

Nel PLATO, quasi 2000 pazienti sono stati sottoposti a CABG dopo la randomizzazione. Il protocollo dello studio pre-

vedeva la sospensione di ticagrelor 24-72 ore e di clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento²¹⁴. In generale, circa 1200 pazienti sono stati sottoposti a CABG entro 7 giorni dalla sospensione del farmaco in studio. In questo sottogruppo del PLATO il ticagrelor, con un tempo di sospensione mediano pari a 4 giorni, ha documentato un miglioramento dell'endpoint primario consistente coi risultati globali dello studio, senza alcuna differenza nei sanguinamenti CABG correlati tra i due bracci di trattamento, ma con una riduzione della mortalità totale dal 9.7% del clopidogrel al 4.7% del ticagrelor (HR 0.49; IC 95% 0.32-0.77; $p < 0.01$) e della mortalità cardiovascolare dal 7.9% al 4.1% (HR 0.52; IC 95% 0.32-0.85; $p < 0.01$)²¹⁴. Tale riduzione della mortalità sembra essere attribuibile alle favorevoli proprietà farmacocinetiche del ticagrelor (reversibilità con effetto on/off), che in questo contesto si è tradotta in una drastica riduzione dei sanguinamenti maggiori e delle infezioni perioperatorie rispetto al clopidogrel²¹⁵. Le linee guida europee raccomandano una sospensione del ticagrelor in vista di un intervento chirurgico pari a 5 giorni⁵⁵.

Sulle strategie di interruzione della terapia antiaggregante sulla base del rischio trombotico ed emorragico in pazienti stabili portatori di stent coronarico da sottoporre ad interventi chirurgici, si rimanda al documento di consenso GISE-ANMCO precedentemente pubblicato²¹⁶. Per quanto concerne i pazienti portatori di stent coronarico con SCA da sottoporre ad intervento chirurgico urgente, è evidente, in seguito alla preventiva sospensione degli antiaggreganti orali secondo le tempistiche sovracitate, l'importanza dei protocolli di *bridge therapy* con farmaci endovenosi dalla breve emivita plasmatica come ad esempio gli inibitori GPIIb/IIIa. Un esempio di impiego degli inibitori GPIIb/IIIa come *bridge therapy* è costituito dal protocollo proposto per un registro osservazionale e prospettico²¹⁷ che prevede la sospensione del clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento (in relazione a quanto indicato dalle linee guida) e l'inizio del tirofiban (bolo di 0.4 mg/kg/min seguiti da infusione di 0.1 mg/kg/min ad eccezione dei pazienti con filtrato glomerulare ≤ 30 ml/min in cui si dimezza la dose di mantenimento) a partire dal giorno -3 fino a 4 ore prima dell'intervento (8 ore prima per i pazienti con disfunzione renale severa), con ripresa della doppia antiaggregazione orale appena possibile dopo la chirurgia. Il panel ritiene che lo stesso schema temporale (inizio dell'inibitore GPIIb/IIIa 3 giorni prima dell'intervento) possa essere impiegato anche in caso di sospensione dei nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂. **In tal senso ad oggi non esistono dati o protocolli noti sull'uso dell'abciximab in bridge therapy, per cui il panel gli attribuisce un punteggio pari a 0, mentre sono pubblicati, seppur pochi, dati a supporto del tirofiban²¹⁷⁻²¹⁹, a cui il panel attribuisce un punteggio di 2; meno evidenze esistono per l'efitibatide^{220,221}, anche se molecola simile al tirofiban ed ampiamente utilizzata, a cui il panel attribuisce un punteggio di 1.** Si ribadisce che tutte le volte che utilizziamo la *bridge therapy* siamo al di fuori di qualunque linea guida ed impieghiamo farmaci *off-label*, per cui va richiesto il consenso del paziente per uso compassionevole del farmaco. Si sottolinea inoltre che gli inibitori GPIIb/IIIa richiedono 4-6 ore dalla sospensione perché la funzione piastrinica ritorni a valori basali e che le loro infusioni prolungate potrebbero incrementare il rischio di sanguinamenti.

In tal senso il cangrelor, per le sue proprietà farmacocinetiche, sembra essere un farmaco assolutamente promettente nell'ambito della *bridge therapy*. Il trial BRIDGE (Maintenance of

Platelet Inhibition with Cangrelor) ha randomizzato 210 pazienti con SCA o trattati con stent in attesa di essere sottoposti a CABG, a ricevere cangrelor al dosaggio di 0.75 µg/kg o placebo per 2-7 giorni sino a 1-6 ore prima dell'intervento²²². I pazienti randomizzati a cangrelor presentavano una minore reattività piastrinica rispetto al placebo (endpoint primario) con un'eguale incidenza di eventi emorragici maggiori, secondo la classificazione GUSTO (11.8 vs 10.4%, RR 1.1; IC 95% 0.5-2.5; p=0.7)²²².

È infine importante sottolineare che in caso di CABG urgente e sanguinamenti maggiori, anche in corso di chirurgia maggiore, nei pazienti in terapia con antiaggreganti orali o con inibitori GPIIb/IIIa bisogna ottemperare ad adeguate misure che garantiscano l'emostasi, in prima istanza la trasfusione di piastrine²²³. Per quanto riguarda il ticagrelor non esistono dati sul beneficio emostatico di trasfusioni piastriniche in quanto la quota circolante di ticagrelor può inibire le piastrine trasfuse, anche se in caso di emorragia massiva sembra l'unica strategia terapeutica da attuare, cercando di infondere più sacche piastriniche della norma al fine di eluire l'effetto del farmaco. La terapia antifibrinolitica (acido aminocaproico o acido tranexamico) e/o il fattore VIIa ricombinante potrebbero aumentare l'emostasi. In ogni caso i trattamenti antiaggreganti devono essere reintrodotti dopo 24 ore dalla risoluzione dell'evento emorragico maggiore.

RIASSUNTO

La terapia antiaggregante rappresenta il cardine del trattamento farmacologico dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA). Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi clinici su vecchi e nuovi agenti antiplastrinici (orali ed endovenosi) nei pazienti affetti da SCA. In particolare la ricerca è stata focalizzata sulla valutazione della superiorità di due nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y₁₂, il prasugrel ed il ticagrelor, successivamente introdotti sul mercato, rispetto allo *standard of care*, il clopidogrel. In questo ambito, sono stati condotti alcuni larghi trial clinici randomizzati e pubblicate decine di analisi prespecificate e *post-hoc* che hanno valutato i possibili benefici di una terapia antiplastrinica in vari sottogruppi di pazienti con SCA.

Scopo del presente documento è di riassumere la messe di dati recentemente pubblicata sulla terapia antiaggregante attualmente in commercio ed impiegata nella fase intraospedaliera delle SCA, cercando di rilevare per ogni singola molecola o classe di farmaci le chiare evidenze o le ombrose incertezze ove ulteriori studi sono auspicabili, nei 10 sottogruppi di pazienti selezionati.

Parole chiave. Antiaggreganti; Aspirina; Cangrelor; Clopidogrel; Prasugrel; Sindromi coronariche acute; Ticagrelor.

BIBLIOGRAFIA

1. Levine GN, Ali MN, Schafer AI. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes. Arch Intern Med 2001;161:937-48.
2. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA 2004;292:1867-74.
3. Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. JAMA 2013;310:189-98.
4. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et

- al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084-9.
5. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1998;339:1665-71.
6. Albiero R, Hall P, Itoh A, et al. Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized

- stent implantation. Comparison of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy. Circulation 1997;95:1145-56.
7. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation 1995;91:1676-88.
8. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. Circulation 1999;100:1667-72.
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Tri-

APPENDICE

Coordinatori dei Sottogruppi

1. *Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST*: Francesco Prati (Roma), Marco Valgimigli (Rotterdam)
2. *Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST*: Leonardo Bolognese (Arezzo), Giuseppe De Luca (Novara)
3. *Trattamento conservativo*: Mario Marzilli (Pisa), Zoran Olivari (Treviso)
4. *Angioplastica coronarica*: Leonardo De Luca (Roma), Stefano De Servi (Legnano)
5. *Disfunzione renale*: Gianni Casella (Bologna), Paolo Sbarzaglia (Cotignola)
6. *Diabete mellito*: Claudio Cavallini (Perugia), Marco Tubaro (Roma)
7. *Anziani*: Davide Capodanno (Catania), Stefano Savonitto (Reggio Emilia)
8. *Alto rischio emorragico*: Francesco Maria Bovenzi (Lucca), Giuseppe Di Pasquale (Bologna)
9. *Switching da clopidogrel*: Guido Parodi (Firenze), Gennaro Sardella (Roma)
10. *Candidati a chirurgia*: Maddalena Lettino (Rozzano), Luigi Oltrona Visconti (Pavia)

Gruppo di Lavoro

R. Abbate (Firenze), F. Andreotti (Roma), L. Bolognese (Arezzo), G. Biondi-Zoccai (Roma), F.M. Bovenzi (Lucca), D. Capodanno (Catania), R. Caporale (Cosenza), P. Capranzano (Catania), N. Carrabba (Firenze), G. Casella (Bologna), C. Cavallini (Perugia), R. Ceravolo (Catanzaro), P. Colombo (Milano), M.R. Conte (Torino), S. Cordone (Savona), A. Cremonesi (Cotignola), G.B. Danzi (Milano), M. Del Pinto (Perugia), G. De Luca (Novara), L. De Luca (Roma), S. De Servi (Legnano), E. Di Lorenzo (Avellino), G. Di Pasquale (Bologna), G. Esposito (Napoli), R. Farina (Salerno), A. Fiscella (Catania), D. Formigli (Benevento), S. Galli (Milano), P. Giudice (Salerno), G. Gonzi (Parma), C. Greco (Roma), N.B. Grieco (Milano), L. La Vecchia (Vicenza), M. Lazzari (Lucca), C. Lettieri (Mantova), M. Lettino (Rozzano), U. Limbruno (Grosseto), A. Lupi (Novara), A. Macchi (Busto Arsizio), M. Marini (Ancona), M. Marzilli (Pisa), A. Montinaro (Lecce), G. Musumeci (Bergamo), A. Navazio (Guastalla), Z. Olivari (Treviso), L. Oltrona Visconti (Pavia), J.A. Oreglia (Milano), F. Ottani (Forlì), G. Parodi (Firenze), G. Pasquetto (Este), G. Patti (Roma), A. Perkan (Trieste), G.P. Perna (Ancona), E. Piccaluga (Milano), F. Piscione (Salerno), F. Prati (Roma), S. Rakar (Trieste), R. Ravasio (Milano), F. Ronco (Mestre), R. Rossini (Bergamo), A. Rubboli (Bologna), F. Saia (Bologna), G. Sardella (Roma), G. Satullo (Messina), S. Savonitto (Reggio Emilia), P. Sbarzaglia (Cotignola), G. Scorcu (Cagliari), N. Signore (Bari), G. Tarantini (Padova), P. Terrosu (Sassari), L. Testa (Milano), M. Tubaro (Roma), S. Valente (Firenze), M. Valgimigli (Rotterdam), F. Varbella (Rivoli), M. Vatrano (Catanzaro).

- al 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.
10. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
11. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. *Arch Intern Med* 2003;163:1145-53.
12. Khot UN, Nissen SE. Is CURE a cure for acute coronary syndromes? Statistical versus clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:218-9.
13. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
14. Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;100:1199-206.
15. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al.; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-8.
16. Angiolillo DJ, Guzman LA, Bass TA. Current antiplatelet therapies: benefits and limitations. *Am Heart J* 2008;156(2 Suppl):S3-9.
17. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1505-16.
18. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-23.
19. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1630-6.
20. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5-10.
21. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al.; GIFT Investigators. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1928-37.
22. Simon T, Verstuyt C, Mary-Krause M, et al.; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
23. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-62.
24. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;7:2429-36.
25. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-58.
26. Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood* 2011;117:2102-12.
27. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
28. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149-53.
29. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
30. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.
31. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al.; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619-33.
32. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
33. Marcucci R, Paniccia R, Gori AM, Gensini GF, Abbate R. Bioequivalence in the real world is a complex challenge: the case of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:594-5.
34. Schömig A. Ticagrelor - is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009;361:1108-11.
35. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
36. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al.; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923-32.
37. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553-60.
38. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376:1320-8.
39. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation* 2010;122:394-403.
40. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:467-73.
41. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
42. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1353-63.
43. Hochholzer W, Wiviott SD, Antman EM, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess

- Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation* 2011;123:2681-9.
44. Wiviott SD, Desai N, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol* 2011;108:905-11.
45. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009;103(3 Suppl):40A-51A.
46. Berger JS. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013;112:737-45.
47. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
48. Schneider DJ. Mechanisms potentially contributing to the reduction in mortality associated with ticagrelor therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:685-7.
49. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:723-7.
50. Alexopoulos D, Moulias A, Koutsogianis N, et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:277-83.
51. Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y₁₂ antagonism. *J Thromb Haemost* 2013;11:1867-76.
52. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-44.
53. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945-53.
54. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
55. Steg PG, James SK, Atar D, et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
56. Wouter Jukema J, Collet JP, De Luca L. Antiplatelet therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing myocardial revascularisation: beyond clopidogrel. *Curr Med Res Opin* 2012;28:203-11.
57. Prospective, Randomized Trial of Ticagrelor Versus Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndrome (ISAR-REACT 5). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944800>.
58. Bagnall AJ, Goodman SG, Fox KA, et al.; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Influence of age on use of cardiac catheterization and associated outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:1530-6.
59. Lee TC, Goodman SG, Yan RT, et al.; Canadian Acute Coronary Syndromes I and II, Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) and the Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE) Investigators. Disparities in management patterns and outcomes of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with and without a history of cerebrovascular disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1083-9.
60. Gogo PB Jr, Dauerman HL, Mulgund J, et al.; CRUSADE Investigators. Changes in patterns of coronary revascularization strategies for patients with acute coronary syndromes (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2007;99:1222-6.
61. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al.; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
62. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the "BLITZ 4 Qualità" campaign for performance measurement and quality improvement. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:143-52.
63. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
64. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
65. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507-16.
66. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
67. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al.; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:20-33.
68. Valgimigli M, Minarelli M. Triple antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Drugs* 2011;71:1703-19.
69. Valgimigli M, Tebaldi M, Campo G, et al.; FABOLUS PRO Investigators. 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;5:268-77.
70. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al.; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
71. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al.; ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497-506.
72. Franchi F, Rollini F, Muñoz-Lozano A, Rae Cho J, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1279-91.
73. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al.; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
74. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1359-67.
75. Vlaar PJ, Svilaas T, Damman K, et al. Impact of pretreatment with clopidogrel on initial patency and outcome in patients treated with primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. A systematic review. *Circulation* 2008;118:1828-36.
76. Koul S, Smith JG, Scherstén F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction un-

- dergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989-97.
77. Fefer P, Hod H, Hammermann H, Segev A, et al. Usefulness of pretreatment with high-dose clopidogrel in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:514-18.
78. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1438-46.
79. Bellemain-Appaix A, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1542-51.
80. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, 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;373:723-31.
81. Serebruany VL. Late prasugrel benefit in STEMI patients? *Am J Ther* 2009;16:469-70.
82. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. 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;122:2131-41.
83. Serebruany VL. Ticagrelor FDA approval issues revisited. *Cardiology* 2012;122:144-7.
84. Kunadian V, James SK, Wojdyla DM, et al. Angiographic outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:671-83.
85. Armstrong PW, Siha H, Fu Y, Westerhout CM, et al. ST-elevation acute coronary syndromes in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: insights from the ECG substudy. *Circulation* 2012;125:514-21.
86. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. *Am Heart J* 2013;165:515-22.
87. De Servi S, Navarese EP, D'Urbano M, Savonitto S. Treating acute coronary syndromes with new antiplatelet drugs: the mortality issue with prasugrel and ticagrelor. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2117-22.
88. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, 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;61:1601-6.
89. Heestermans AA, van Werkum JW, Taubert D, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2008;122:776-81.
90. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-65.
91. De Luca G, Navarese E, Marino P. 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;30:2705-13.
92. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007;28:443-9.
93. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668-73.
94. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al.; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
95. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al.; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.
96. Dudek D, Siudak Z, Janzon M, et al.; EUROTRANSFER Registry Investigators. European registry on patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for mechanical reperfusion with a special focus on early administration of abciximab - EUROTRANSFER Registry. *Am Heart J* 2008;156:1147-54.
97. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry. *Am Heart J* 2009;158:569-75.
98. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al.; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME) 2 Study Group. 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;372:537-46.
99. Heestermans T, van't Hof AW, ten Berg JM, et al. The golden hour of prehospital reperfusion with triple antiplatelet therapy: a sub-analysis from the Ongoing Tirofiban in Myocardial Evaluation 2 (On-TIME 2) trial early initiation of triple antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2010;160:1079-84.
100. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox CS, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1002-8.
101. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, et al.; National Cardiovascular Data Registry. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: a report from the NCDR ACTION Registry-GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1166-77.
102. Amsterdam EA, Peterson ED, Ou FS, et al. Comparative trends in guideline adherence among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with invasive versus conservative management strategies: Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009;158:748-54.
103. Roe MT, White JA, Kaul P, et al. Regional patterns of use of a medical management strategy for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the EARLY-ACS Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:205-13.
104. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-8.
105. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
106. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel ver-

sus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309.

107. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, et al.; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes Investigators. Diverging associations of an intended early invasive strategy compared with actual revascularization, and outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the problem of treatment selection bias. *Eur Heart J* 2009;30:645-54.

108. Fox KA, Clayton TC, Damman P, et al.; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435-45.

109. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation* 2013;128:823-33.

110. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013;382:605-13.

111. Swaminathan RV, Feldman DN. TRILOGY ACS: prasugrel of benefit only after angiography? *Lancet* 2013;382:580-2.

112. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al.; USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012;308:998-1006.

113. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1222-30.

114. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:95-109.

115. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

116. Kanaan M, Seth M, Aronow HD, Wohls D, Share D, Gurm HS; Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). The clinical outcomes of percutaneous coronary intervention performed without pre-procedural aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2013 Sep 19 [Epub ahead of print].

117. GLOBAL LEADERS: A Clinical Study

Comparing Two Forms of Anti-platelet Therapy After Stent Implantation. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01813435>.

118. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al.; CURRENT-OASIS 7 Trial Investigators. 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.

119. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-93.

120. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation* 2013;128:1055-65.

121. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.

122. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. 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;377:2193-204.

123. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al.; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980-9.

124. Efficacy Study of Combined Prasugrel and Bivalirudin Versus Clopidogrel and Heparin in Myocardial Infarction (BRAVE-4). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00976092?term=BRAVE+4&rank=1>.

125. Wang Y, Wu B, Shu X. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing intracoronary and intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:1124-30.

126. Shimada YJ, Nakra NC, Fox JT, Kanei Y. Meta-analysis of prospective randomized controlled trials comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:624-8.

127. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1244-51.

128. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation* 2010;122:2709-17.

129. Bertrand OF, Rodés-Cabau J, Larose E, et al.; Early Discharge after Transradial Stenting of Coronary Arteries in Acute Myocardial Infarction (EASY-MI) Study Investigators. Intracoronary compared to intravenous Abciximab and high-dose bolus compared to standard dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing transradial primary percutaneous coronary intervention: a two-by-two factorial placebo-controlled randomized study. *Am J Cardiol* 2010;105:1520-7.

130. Gurbel PA, Tantry US. Delivery of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy for percutaneous coronary intervention: why not take the intracoronary highway? *Circulation* 2010;121:739-41.

131. Deibele AJ, Jennings LK, Tcheng JE, Neva C, Earhart AD, Gibson CM. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatide (ICE) Trial. *Circulation* 2010;121:784-91.

132. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923-31.

133. Desch S, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the randomized AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1214-5.

134. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al.; INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-26.

135. Kastrati A, Ndrepepa G. Cangrelor - a champion lost in translation? *N Engl J Med* 2009;361:2382-4.

136. White HD, Chew DP, Dauerman HL, et al. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2012;163:182-90.

137. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al.; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled

analysis of patient-level data. *Lancet* 2013 Sep 2 [Epub ahead of print].

138. Casella G, Cassin M, Chiarella F, et al.; BLITZ-3 Investigators. Epidemiology and patterns of care of patients admitted to Italian Intensive Cardiac Care units: the BLITZ-3 registry. *J Cardiovasc Med* 2010;11:450-61.

139. Rizzello V, Lucci D, Maggioni AP, et al.; IN-ACS Outcome Investigators. Clinical epidemiology, management and outcome of acute coronary syndromes in the Italian network on acute coronary syndromes (IN-ACS Outcome study). *Acute Card Care* 2012;14:71-80.

140. Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, et al. Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANtiThrombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:27-34.

141. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al.; SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:40-9.

142. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al.; GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003;89:1003-8.

143. Naidu SS, Krucoff MW, Rutledge DR, et al. Contemporary incidence and predictors of stent thrombosis and other major adverse cardiac events in the year after XIENCE V implantation: results from the 8,061-patient XIENCE V United States study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:626-35.

144. Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2263-9.

145. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:445-59.

146. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-8.

147. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002;144:226-32.

148. Sciahbasi A, Arcieri R, Quarto M, et al. Impact of chronic aspirin and statin therapy

on presentation of patients with acute myocardial infarction and impaired renal function. *Prev Cardiol* 2010;13:18-22.

149. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602-11.

150. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008;155:687-93.

151. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:312-8.

152. Small DS, Wrishko RE, Ernest CS 2nd, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:585-94.

153. Alexopoulos D, Panagiotou A, Xanthopoulos I, et al. Antiplatelet effects of prasugrel vs double clopidogrel in patients on hemodialysis and with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Haemost* 2011;9:2379-85.

154. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2010;122:1056-67.

155. Montalescot G, Silvain J. Ticagrelor in the renal dysfunction subgroup: subjugated or substantiated? *Circulation* 2010;122:1049-52.

156. Berger PB, Best PJ, Topol EJ, et al. The relation of renal function to ischemic and bleeding outcomes with 2 different glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome (TARGET) trial. *Am Heart J* 2005;149:869-75.

157. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.

158. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765-75.

159. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;123:798-813.

160. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.

161. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP.

Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J* 2011;32:2748-57.

162. Price MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation* 2009;119:2625-32.

163. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al.; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33.

164. Bonello L, De Labriolle A, Scheinowitz M, et al. Emergence of the concept of platelet reactivity monitoring of response to thienopyridines. *Heart* 2009;95:1214-9.

165. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.

166. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008;29:2473-9.

167. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.

168. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-71.

169. Tang WH, Lincoff AM. Diabetes, coronary intervention, and platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade: the triad revisited. *Circulation* 2004;110:3618-20.

170. Capodanno D, Angiolillo DJ. Anti-thrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1683-92.

171. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.

172. Silvain J, Cayla G, Hulot JS, et al. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the SENIOR-PLATELET study. *Eur Heart J* 2012;33:1241-9.

173. Husted S, James S, Becker RC, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680-8.

174. Serebruany VL. Timing of thienopyridine loading and outcomes in the TRITON

- trial: the FDA Prasugrel Action Package outlook. *Cardiovasc Revasc Med* 2011;12:94-8.
- 175.** Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al.; TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA* 2012;308:1785-94.
- 176.** Erlinge D, Gurbel PA, James S, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains non-inferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:577-83.
- 177.** Wrishko RE, Ernest CS 2nd, Small DS, et al. Population pharmacokinetic analyses to evaluate the influence of intrinsic and extrinsic factors on exposure of prasugrel active metabolite in TRITON-TIMI 38. *J Clin Pharmacol* 2009;49:984-98.
- 178.** Erlinge D, Ten Berg J, Foley D, et al. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2032-40.
- 179.** Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation* 2013;127:673-80.
- 180.** Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004;110:1598-604.
- 181.** Dauerman HL. Percutaneous coronary intervention pharmacology: from a triangle to a square. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:698-700.
- 182.** Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
- 183.** Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2013;165:143-53.
- 184.** Willis P, Voeltz MD. Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104(5 Suppl):34C-8C.
- 185.** Elbarouni B, Elmanfud O, Yan RT, et al. Temporal trend of in-hospital major bleeding among patients with non ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010;160:420-7.
- 186.** Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al.; Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
- 187.** Rubboli A, Sciahbasi A, Briguori C, et al.; WARfarin and coronary STENTing registry. In-hospital management and outcome of patients on warfarin undergoing coronary stent implantation: results of the multicenter, prospective WARfarin and coronary STENTing (WAR-STENT) registry. *J Invasive Cardiol* 2013;25:170-6.
- 188.** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, 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, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
- 189.** Sarafoff N, Martischke A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060-6.
- 190.** A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01830543>.
- 191.** Roberts DJ, Nawarskas JJ. Treatment options for patients with poor clopidogrel response. *Cardiol Rev* 2013;21:309-17.
- 192.** Loh JP, Pendyala LK, Kitabata H, et al. Safety of reloading prasugrel in addition to clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:841-5.
- 193.** Payne CD, Li YG, Brandt JT, et al. Switching directly to prasugrel from clopidogrel results in greater inhibition of platelet aggregation in aspirin-treated subjects. *Platelets* 2008;19:275-81.
- 194.** Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, et al.; SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017-23.
- 195.** Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D, et al. Platelet function profiles in the elderly: results of a pharmacodynamic study in patients on clopidogrel therapy and effects of switching to prasugrel 5 mg in patients with high platelet reactivity. *Thromb Haemost* 2011;106:1149-57.
- 196.** Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. dogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-64.
- 197.** Lhermusier T, Voisin S, Mejean S, Garcia C, Sié P, Carrié D. Switching patients from clopidogrel to prasugrel in acute coronary syndrome: effects of prasugrel loading dose on residual platelet reactivity. *J Thromb Haemost* 2012;10:1946-9.
- 198.** Nührenberg TG, Trenk D, Leggewie S, et al. Clopidogrel pretreatment of patients with ST-elevation myocardial infarction does not affect platelet reactivity after subsequent prasugrel-loading: platelet reactivity in an observational study. *Platelets* 2013;24:549-53.
- 199.** Cuisset T, Gaborit B, Dubois N, et al. Platelet reactivity in diabetic patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome treated with clopidogrel loading dose followed by prasugrel maintenance therapy. *Int J Cardiol* 2013;168:523-8.
- 200.** Diodati JG, Saucedo JF, French JK, 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;6:567-74.
- 201.** Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:193-9.
- 202.** Burke MA, Lee R, Fintel DJ. Early clopidogrel use in non-ST elevation acute coronary syndrome and subsequent coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2011;161:832-41.
- 203.** Brown C, Joshi B, Faraday N, et al. Emergency cardiac surgery in patients with acute coronary syndromes: a review of the evidence and perioperative implications of medical and mechanical therapeutics. *Anesth Analg* 2011;112:777-99.
- 204.** Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7.
- 205.** Firanesco CE, Martens EJ, Schonberger JP, et al. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel. A prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:856-62.

- 206.** Herman CR, Buth KJ, Kent BA, et al. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;89:397-402.
- 207.** Kim JH, Newby LK, Clare RM, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886-92.
- 208.** Vaccarino GN, Thierer J, Albertal M, et al. Impact of preoperative clopidogrel in off pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:309-13.
- 209.** Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Clopidogrel treatment before coronary artery bypass graft surgery increases post-operative morbidity and blood product requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:60-6.
- 210.** Shim JK, Choi YS, Oh YJ, et al. Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:59-64.
- 211.** Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1693-701.
- 212.** Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-9.
- 213.** Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388-96.
- 214.** Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
- 215.** Varenhorst C, Alström U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1623-30.
- 216.** Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B, et al.; Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2012;13:528-51.
- 217.** Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285-91.
- 218.** Xia JG, Qu Y, Shen H, Liu XH. Short-term follow-up of tirofiban as alternative therapy for urgent surgery patients with an implanted coronary drug-eluting stent after ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2013;24:522-6.
- 219.** Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, DE Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost* 2011;9:2133-42.
- 220.** Wessler JD, Saldana F, Giugliano RP. Bridging therapy after recent stent implantation: case report and review of data. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:30-8.
- 221.** Pickett AM, Taylor DA, Ackman ML. Prolonged infusion of eptifibatide as bridge therapy between bare-metal stent insertion and cardiovascular surgery: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010;30:127e-33e.
- 222.** Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al.; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-74.
- 223.** Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP. Antiplatelet drugs: mechanisms and risks of bleeding following cardiac operations. *Int J Angiol* 2011;20:1-18.