

CORRISPONDENZA

LA TERAPIA ANTITROMBOTICA NELLE LINEE GUIDA ESC 2020 SULLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE SENZA SOPRASLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST

Le recenti linee guida sulle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) della Società Europea di Cardiologia (ESC)^{1,2} forniscono, a mio avviso, rilievi di criticità in relazione alla terapia antitrombotica. Queste nuove raccomandazioni possono modificare la pratica clinica di diversi centri cardiologici del nostro Paese e ritengo quindi utile fornire, fra i tanti possibili, due argomenti di discussione.

Pretrattamento con i farmaci inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂

Questa strategia è stata, per la prima volta, posta in classe III nelle linee guida e quindi giudicata pericolosa e da non attuare. Anche se il termine "routinariamente" sembra offrire un'occasionale scappatoia, intendo comunque criticare questa impostazione per almeno due dei tre inibitori P2Y₁₂ orali.

Il clopidogrel è stato introdotto nel trattamento routinario delle SCA-NSTE con gli studi CURE e la sotto-analisi PCI-CURE, che includevano un prolungato pretrattamento. Lo studio CREDO ha inoltre dimostrato come un pretrattamento ≥ 6 h fosse legato ad un migliore outcome clinico.

Dal punto di vista farmacodinamico, nello studio ALBION, una dose di carico di clopidogrel anche di 600 mg (peraltro dose off-label in Italia) necessita di almeno 6 h per ottenere un'azione antiaggregante peraltro modesta. Non sorprende, quindi, che diverse metanalisi^{3,4} abbiano chiaramente dimostrato un vantaggio del pretrattamento nella strategia di utilizzo di clopidogrel.

Per quanto riguarda il ticagrelor, lo studio chiave sul farmaco (PLATO) ha somministrato ticagrelor solo in pretrattamento (mediana 3.93 h, range interquartile 0.48-46.9 h). Non abbiamo quindi informazioni di outcome relative alla somministrazione di ticagrelor nel laboratorio di emodinamica, ma solo dati di studi di aggregazione piastrinica. Infine, nello studio ISAR-REACT 5⁵, che tanto ha erroneamente contribuito alla classe III del pretrattamento, il ticagrelor non ha evidenziato alcun incremento di emorragie in pretrattamento (4.8% vs 5.4%, $p=0.46$), suggerendo come il beneficio del prasugrel fosse legato ad una riduzione degli eventi ischemici e non all'aver evitato il pretrattamento.

La controindicazione al pretrattamento con prasugrel è l'unica a mio avviso basata sull'evidenza, sulla base dello studio ACCOAST.

La pratica clinica attuale in Italia non è molto diversa da quella evidenziata dall'EYESHOT (80% pazienti pretrattati) e l'ISAR-REACT 5 è l'unico nuovo studio citato dalla linee guida 2020, rispetto a quelle 2015, nelle quali il pretrattamento non era in classe III, ma veniva lasciato alla decisione del clinico, senza inutili forzature, gravide anche di conseguenze medico-legali.

In conclusione, desidero sottolineare come la base stessa della duplice terapia antiaggregante con clopidogrel e ticagrelor si fondi sul pretrattamento: se vogliamo ottenere gli stessi risultati di CURE e PLATO dobbiamo utilizzare la medesima strategia terapeutica o studiarne di nuove attraverso trial di outcome e non con dubbie farmacodinamiche di aggregazione piastrinica.

Anticoagulanti parenterali

Anche in questo ambito le raccomandazioni delle nuove linee guida ESC sono a mio avviso criticabili, oltre che molto diverse da quelle del 2015, pur in assenza di nuovi studi significativi.

L'eparina non frazionata (ENF) è stata inclusa con un'indicazione di classe IA, ma senza nessun riferimento bibliografico, circostanza questa contraria alla forza della raccomandazione (in assenza di studi la raccomandazione dovrebbe essere "C").

All'enoeparina viene dato un livello inferiore di raccomandazione (IIaB), rispetto all'ENF, citando un lavoro (voce bibliografica 194) che è in realtà una metanalisi che dimostra molto chiaramente una riduzione di mortalità, complicazioni ed emorragie con enoeparina vs ENF.

Infine, il fondaparinux è stato escluso dalla strategia "early aggressive" (≤ 24 h) e relegato ai pazienti destinati alla coronarografia eseguita più tardivamente o direttamente alla terapia medica. Questo indirizzo è a mio avviso da stigmatizzare per i seguenti motivi:

- come è ben noto, negli studi OASIS-5 e OASIS-5 PCI il fondaparinux ha ridotto, rispetto all'enoeparina, contemporaneamente la mortalità totale e le emorragie maggiori;
- l'impiego di fondaparinux in una strategia "early aggressive", nell'OASIS-5 PCI, ha ridotto gli eventi clinici avversi netti (NACE) del 21%, confermando la piena possibilità di utilizzo di fondaparinux all'interno dei percorsi consigliati dalle linee guida. Questo vantaggio è stato confermato anche nel mondo reale, dal registro svedese SWEDEHEART⁶, che ha evidenziato, su 44 813 pazienti con infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST, la riduzione di mortalità totale, emorragie e NACE con fondaparinux vs enoeparina.

Le linee guida SCA-NSTE 2015, ancora una volta, meglio aderivano, a mio avviso, all'evidenza scientifica, dando preferenza al fondaparinux nelle SCA-NSTE. Sarebbe molto interessante avere l'opinione degli esperti su queste tematiche.

Marco Tubaro

UTIC-U.O.C. Cardiologia Intensiva e Interventistica
P.O. San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma
e-mail: m.tubaro56@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020 Aug 29. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575 [Epub ahead of print].
2. Spaccarotella C, Indolfi C. Le novità delle linee guida europee 2020 sulle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento persistente del tratto ST. *G Ital Cardiol* 2021;22:107-14.
3. Sabatine MS, Hamdalla HN, Mehta SR et al. Efficacy and safety of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use. *Am Heart J* 2008;155:910-7.
4. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al.; ACTION Group. 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;308:2507-17.
5. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-34.
6. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:707-16.