

L'ANGIOPLASTICA NEL PAZIENTE SCOAGULATO: I PRO E CONTRO DELLA TRIPLICE TERAPIA ANTITROMBOTICA

S. Grotti, L. Bolognese

**Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico,
Ospedale San Donato, Arezzo.**

Il numero di pazienti con indicazione a Terapia Anticoagulante Orale (TAO) per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche sta progressivamente aumentando ¹. Allo stesso tempo, i pazienti con cardiopatia ischemica trattati con stenting coronarico rappresentano una popolazione assai considerevole, tanto che nella pratica clinica giornaliera è sempre più frequente la necessità di associare al trattamento anticoagulante quello antiaggregante. Si calcola, infatti, che fino al 30% dei pazienti con indicazione a TAO presenti anche malattia ateromastica coronarica ² e che circa il 5% dei pazienti che vanno incontro ad angioplastica (PCI) abbia anche un'indicazione alla terapia anticoagulante ³. In questo gruppo di pazienti esiste un razionale all'utilizzo concomitante di TAO e Duplice Terapia Antiaggregante (DAPT). I dicumarolici hanno mostrato maggiore efficacia della DAPT in termini di riduzione dell'incidenza di stroke nei pazienti con Fibrillazione Atriale (FA), poiché in tale condizione il trombo è ricco di fibrina ⁴. Al contrario, il warfarin è inferiore nel prevenire la trombosi intrastent piastrino-mediata rispetto alla DAPT ⁵. Nei pazienti sottoposti a stenting, l'utilizzo di quest'ultima è reso quindi necessario nella prevenzione delle complicanze ischemiche e la sua precoce sospensione è nota essere il più importante predittore indipendente di trombosi intrastent ⁶. La sfida più importante in questo gruppo di pazienti è prevenire gli eventi trombotici, riducendo al minimo quelli emorragici, i quali rappresentano la più frequente complicanza di natura non ischemica nelle Sindromi Coronariche Acute (SCA). In quest'ottica, anche i sanguinamenti minori hanno la loro importanza dal punto di vista clinico; essi sono difatti associati ad una peggiore prognosi poiché possono condizionare una ridotta aderenza alla terapia anticoagulante o antiaggregante, di fatto favorendo eventi tromboembolici o trombosi intrastent ⁷. Bilanciare rischio ischemico ed emorragico rappresenta un importante dilemma, ancor più se si considera che il rischio di eventi cerebrovascolari/cardiovascolari e quello emorragico condividono numerosi fattori

di rischio (es. ipertensione, età avanzata, diabete mellito) o che talvolta l'indicazione a TAO si sviluppa successivamente ad una procedura di rivascularizzazione miocardica⁸. Ad oggi, i dati presenti in letteratura riguardo questa popolazione sono limitati e si riferiscono spesso a studi osservazionali, analisi retrospettive, meta-analisi o trial randomizzati di dimensioni ridotte.

Una meta-analisi che ha preso in considerazione 9 trial per un totale di quasi duemila pazienti con indicazione a TAO e sottoposti a stenting coronarico⁹, ha mostrato una maggiore efficacia della Triplice Terapia (TT) rispetto alla DAPT in termini di prevenzione degli eventi avversi maggiori (MACE) (OR 0.60, IC 95% 0.42-0.86, $p=0.005$) e in particolare della mortalità per tutte le cause, sebbene la TT fosse gravata da una più elevata incidenza di sanguinamenti maggiori (OR 2.12, IC 95% 1.05-4.29, $p=0.04$). Tale analisi, tuttavia, ha preso in considerazione solo gli eventi nei primi 6 mesi di terapia, non ha specificato il tempo in range terapeutico dell'INR (TTR), il numero di PCI elettive/in urgenza, né la percentuale di utilizzo dell'accesso radiale.

Tra i pazienti con indicazione a TAO, quelli con infarto miocardico acuto ad ST soprasslivellato rappresentano contemporaneamente una coorte ad elevato rischio sia ischemico che emorragico. In un sottostudio del trial HORIZONS-AMI¹⁰ sono stati confrontati gli individui trattati con TT ($n=126$) e DAPT ($n=3.194$), osservando simile efficacia ma minore sicurezza nel primo gruppo, con un eccesso di sanguinamenti maggiori (17.1% vs 6.5%, $p<0.0001$) il quale ha condizionato un'interruzione del dicumarolico nel 14.3% dei casi. Gli autori suggeriscono come in tale sottogruppo di pazienti sia fondamentale considerare il profilo emorragico e scegliere il dispositivo più appropriato da impiantare in corso di PCI. Non di meno, la robustezza dei dati riportati risente del numero esiguo di pazienti in TT, della bassa incidenza di eventi, della durata della terapia antitrombotica e del TTR durante il follow-up.

In un recente registro osservazionale spagnolo, che ha arruolato pazienti con FA e sottoposti a PCI¹¹, ed in particolare individui con elevato profilo di rischio emorragico (HAS-BLED >3 , $n=420$), la terapia domiciliare con warfarin (associata in quasi la metà dei casi a duplice terapia antiaggregante) ha mostrato un minore rischio di morte (hazard ratio 0.20, IC 95% 0.06-0.64) e di MACE (hazard ratio 0.21, IC 95% 0.08-0.57) all'analisi multivariata rispetto ai pazienti dimessi senza warfarin, pur presentando, sebbene atteso, un maggiore rischio di sanguinamento, che tuttavia è risultato non significativo (hazard ratio 2.31, IC 95% 0.55-9.71, $p=0.25$). Questi dati evidenziano i vantaggi della TAO in tale sottogruppo di pazienti, rilanciandone la necessità anche in coloro a più alto rischio emorragico.

Un'analisi danese condotta da Lamberts e coll., raccogliendo i dati di oltre 11.000 pazienti con FA ricoverati per infarto miocardico e/o PCI¹², ha valutato in modo retrospettivo l'incidenza di eventi ischemici ed emorragici con diverse strategie di terapia antitrombotica: triplice terapia, duplice terapia con TAO e un antiaggregante, DAPT e infine monoterapia antitrombotica con TAO o antiaggregante. Nei pazienti in TT è stato osservato un aumento del rischio emorragico sia a breve (90 giorni) che a lungo termine (un anno) con un rapporto di rischio di 1.47 e 1.36 rispettivamente, in confronto alla duplice terapia con TAO e antiaggregazione, mentre non sono state riportate differenze significative in termini di efficacia tra i due gruppi.

Lo studio "What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in

patients with oral anticoagulation and coronary StenTing” (WOEST) è il primo trial randomizzato volto a valutare efficacia e sicurezza della TT confrontandola alla duplice terapia con TAO e clopidogrel nei pazienti con indicazione a TAO e sottoposti a PCI. Dewilde e coll. hanno arruolato 573 pazienti randomizzandoli a duplice terapia con warfarin più clopidogrel vs TT. Al termine dei 12 mesi di follow-up, l’incidenza dell’endpoint primario (qualsiasi episodio emorragico) è stata del 19.4% e del 44.4% rispettivamente nel gruppo duplice e triplice terapia (hazard ratio 0.36, IC 95% 0.26-0.50, $p < 0.0001$), così come l’endpoint combinato di efficacia (morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso target, stroke, trombosi intrastent) è risultato ridotto¹³. Lo studio ha di fatto messo in dubbio il “dogma” della triplice terapia, a favore di una strategia antitrombotica meno aggressiva. Tali risultati, particolarmente attraenti, lasciano tuttavia adito a dubbi se si procede ad un’analisi più approfondita del trial:

- 1) sebbene l’incidenza di sanguinamenti sia chiaramente ridotta nel gruppo duplice terapia, tale dato è essenzialmente dovuto alla riduzione delle emorragie minori (TIMI minime e minori, GUSTO lievi e moderate, BARC 1, 2, e 3a), mentre la frequenza dei sanguinamenti maggiori non differisce in modo significativo tra i due gruppi. A tal proposito, gli autori affermano che tale riduzione sia comunque in grado di condizionare una migliore prognosi, per lo più in modo indiretto e mediato da un incremento degli eventi ischemici secondari alla sospensione della terapia antitrombotica in risposta ad eventi emorragici, anche se è lecito sottolineare come siano gli eventi emorragici maggiori ad impattare maggiormente sulla prognosi¹⁴. Inoltre, osservando le curve Kaplan-Meier, si nota come queste si separino durante i primi 30 giorni proseguendo poi in modo parallelo, suggerendo che altri fattori (forse relativi alla procedura) possano aver contribuito ad aumentare le differenze tra i due gruppi;
- 2) la riduzione dell’endpoint combinato di efficacia è guidata soprattutto dalla significativa riduzione della mortalità totale nel gruppo in duplice terapia (hazard ratio 0.39, IC 95% 0.16-0.93, $p = 0.027$), a sua volta determinata dalla minore incidenza di mortalità non cardiaca in assenza di differenze in termini di mortalità cardiaca, dato difficilmente giustificabile dal punto di vista fisiopatologico. Tuttavia, lo studio non è stato disegnato per determinare differenze di tali endpoint (in particolare dell’incidenza di trombosi intrastent) e ogni considerazione dovrebbe essere interpretata solo come generante ipotesi;
- 3) la prevenzione degli eventi emorragici è risultata essere non ottimale: solo nel 34-39% dei casi è stato somministrato un inibitore di pompa protonica, l’accesso radiale è stato impiegato nel 25-27% dei pazienti, mentre stent metallici tradizionali sono stati impiantati solo in un terzo dei pazienti, e tali fattori potrebbero aver amplificato le differenze tra i due gruppi. Saranno necessari, quindi, ulteriori dati dotati di maggiore numerosità e robustezza, di natura randomizzata e prospettica prima di accantonare la triplice terapia. Comunque, a corredo delle evidenze riportate nel WOEST, una recentissima analisi retrospettiva di Lamberts e coll.¹⁵ condotta su 12.165 pazienti, ha confermato il migliore profilo di efficacia e sicurezza della duplice terapia con warfarin+clopidogrel rispetto alla TT.

Dato il maggiore rischio di sanguinamento, è attualmente sconsigliato

somministrare la TT facendo uso dei nuovi antiaggreganti (prasugrel e ticagrelor), più potenti e pronti a fenomeni emorragici. Le evidenze in questo campo sono esigue e attualmente limitate ad un piccolo campione di 21 pazienti con indicazione a TAO e sottoposti ad impianto di stent medicati¹⁶. L'indicazione a prasugrel è stata, nella maggior parte dei casi (86%), la documentazione di elevata reattività piastrinica durante terapia con clopidogrel. Questi pazienti hanno mostrato, rispetto alla popolazione di controllo in TT con clopidogrel, un elevato rischio di eventi emorragici maggiori e minori (hazard ratio 4.6, IC 95% 1.9-11.4, $p < 0.001$), senza beneficiare di un guadagno in termini di prevenzione degli eventi ischemici.

Maggiore, sebbene sempre limitata e in popolazioni diverse, è l'esperienza dei nuovi anticoagulanti orali con agenti antiaggreganti, con risultati talvolta contrastanti. Una recente sotto-analisi dello studio RE-LY ha valutato efficacia e sicurezza di dabigatran in associazione ad ASA e/o clopidogrel, mostrando un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori del 60% rispetto ai pazienti trattati con solo dabigatran; in particolare, l'aggiunta di clopidogrel oltre ad ASA ha aumentato ulteriormente il rischio di fino a 2.3 volte¹⁷. Nello studio APPRAISE-2¹⁸, la somministrazione di apixaban nei pazienti con SCA non ha mostrato un beneficio in termini di riduzione degli eventi ischemici, essendo tuttavia gravata da un maggiore rischio emorragico, mentre invece i dati riportati nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51¹⁹ dimostrano che bassi dosaggi di rivaroxaban sono in grado di ridurre mortalità e incidenza di trombosi intrastent quando somministrati in associazione ad ASA e clopidogrel nei pazienti con SCA.

In attesa di nuove evidenze, ed in particolare dei risultati degli studi attualmente in corso, ISAR TRIPLE (trial randomizzato di confronto tra clopidogrel somministrato per 6 mesi vs 6 settimane nei pazienti sottoposti a TT), MUSICA-2 (trial randomizzato di confronto tra TT e DAPT) e PIONEER AF-PCI (trial randomizzato di confronto tra rivaroxaban 15 mg + un inibitore del recettore P2Y₁₂ vs TT con rivaroxaban 2.5 mg in duplice somministrazione giornaliera vs TT con dicumarolico), il cardiologo clinico e l'interventista devono fare riferimento alle attuali raccomandazioni presenti in letteratura. Le linee guida americane ed europee sulla FA sono concordi nel raccomandare la TT con TAO, ASA e clopidogrel rispettivamente per uno, tre e sei mesi a seconda che sia stato utilizzato uno stent metallico tradizionale, uno stent medicato a rilascio di -olimus (sirolimus, everolimus e tacrolimus) o, infine, uno stent medicato a rilascio di paclitaxel e/o in pazienti ad elevato rischio ischemico. Quando la TT viene sospesa, fa seguito una strategia comprendente TAO più un solo agente antiaggregante (ASA o clopidogrel) fino ad un anno dall'evento indice e successivamente sola TAO^{20,21}. Nel tentativo di prevenire i fenomeni emorragici, viene inoltre raccomandata la somministrazione di bassi dosaggi di ASA (≤ 100 mg/die) associando inibitori di pompa protonica, ed incoraggiato l'utilizzo dell'accesso radiale rispetto a quello femorale, mentre l'impiego di stent medicati è sconsigliato laddove esista un aumentato rischio di sanguinamento. Tuttavia, le raccomandazioni espresse nelle linee guida, come discusso, sono per lo più basate su studi osservazionali e opinioni degli esperti, e sono secondarie all'osservazione di una generale superiore efficacia della TT a scapito, tuttavia, di una minore sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Lip GY*. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thrombosis and haemostasis* 2010; 103:683-5
- 2) *Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al*. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009; 11:423-34
- 3) *Lip GY, Huber K, Andreotti F et al*. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31:1311-8
- 4) *Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J et al*. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1903-12
- 5) *Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C, Cosmi B*. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104:101-6
- 6) *Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al*. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2005; 293:2126-30
- 7) *Rao SV, O'Grady K, Pieper KS et al*. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47:809-16
- 8) *Tapp LD, Lip GY, Lane DA*. Optimal antithrombotic therapy in patients receiving long-term oral anticoagulation requiring percutaneous coronary intervention: "triple therapy" or "triple threat". *Chest* 2011; 139:240-2
- 9) *Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH et al*. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011; 139:260-70
- 10) *Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD et al*. Outcomes of patients treated with triple antithrombotic therapy after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial). *The Am J Cardiol* 2012; 109:831-8
- 11) *Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V et al*. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circulation Cardiovascular interventions* 2012; 5:459-66
- 12) *Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al*. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126:1185-93
- 13) *Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al*. 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

- 14) *Steg PG, Huber K, Andreotti F et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1854-64
- 15) *Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al.* Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62:981-9
- 16) *Sarafoff N, Martischnig 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61:2060-6
- 17) *Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al.* Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127:634-40
- 18) *Alexander JH, Lopes RD, James S et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine* 2011; 365:699-708
- 19) *Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine* 2012; 366:9-19
- 20) *Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al.* Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 106:572-84
- 21) *Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33:2719-47