

I NUOVI ANTICOAGULANTI NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE: UNA NUOVA ERA?

L. De Luca

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma.

Livelli sierici di frammenti protrombinici, derivati dal clivaggio della protrombina a trombina da parte del fattore Xa, sono stati rilevati anche a distanza di mesi da un episodio di Sindrome Coronarica Acuta (SCA) ¹, e correlano con un rischio aumentato di eventi ischemici avversi ². Gli antagonisti della vitamina K (AVK) sono stati impiegati con la finalità di ridurre questo stato di ipercoagulabilità, dimostrando di diminuire il rischio di eventi ischemici ricorrenti, sia in monoterapia che in combinazione con aspirina ³. Dati sull'efficacia e la sicurezza degli AVK in combinazione con la duplice terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel, la cosiddetta triplice terapia) sono limitati e suggeriscono un elevato rischio di sanguinamenti maggiori ⁴. A tutt'oggi non esistono dati sull'efficacia e la sicurezza degli AVK in combinazione con i nuovi antagonisti del recettore piastrinico P2Y₁₂ (prasugrel e ticagrelor), a parte un piccolo studio su 377 pazienti sottoposti a PCI e trattati per 6 mesi con warfarin ed aspirina in associazione a clopidogrel o prasugrel: quest'ultimo aumentava il rischio di emorragie maggiori di circa 4 volte rispetto allo standard ⁵. Nonostante la provata efficacia, gli AVK sono raramente utilizzati nei pazienti con SCA, data la loro scarsa maneggevolezza. Per contro, i nuovi anticoagulanti orali, di più facile gestione rispetto agli AVK, possono offrire vantaggi in questo contesto.

Quattro dei nuovi anticoagulanti orali sono stati testati in studi di fase II di confronto col placebo, in pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento ST e SCA senza sopraslivellamento del segmento ST (NSTE) (tab. I): l'inibitore orale diretto della trombina (DTI) Dabigatran etexilato (RE-DEEM [Dose Finding Study for Dabigatran Etexilate in Patients With Acute Coronary Syndrome], inclusione dei pazienti entro 14 giorni dall'evento indice) ⁶, e gli inibitori del Fattore X attivato (FXa) Rivaroxaban (ATLAS ACS-TIMI 46 [Rivaroxaban in Combination With Aspirin Alone or With Aspirin and a Thienopyridine in Patients With Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In

Tabella I - Studi di fase II sui nuovi anticoagulanti orali nelle SCA.

	<i>Dabigatran etexilato</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Darexaban</i>
Studio	RE-DEEM	ATLAS	APPRAISE	RUBY-1
N	1861	3491	1715	1279
STEMI/NSTEMI, %	60/40	52/48	67/33	71/29
Doppia terapia antiplastrinica, %	99	Stratum 1: 0; stratum 2: 100	76	97
Durata della terapia, mesi	6	6	6	6
Dosaggio	50-150 BID	5-20 QD	10-20 mg QD/ 2.5-10 mg BID	10-60 mg QD/ 5-30 mg BID

Myocardial Infarction 46])⁷, Apixaban (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events] trial)⁸, e Darexaban (RUBY-1 [Study Evaluating Safety, Tolerability and Efficacy of YM150 in Subjects With Acute Coronary Syndromes])⁹ che sono stati testati in pazienti entro 7 giorni dall'evento indice. I trials sono stati disegnati per valutare la sicurezza, con esposizione al farmaco una volta o due volte al giorno, con dosi multiple, per un periodo di 6 mesi. È importante sottolineare che in tutti gli studi, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto la doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel. Una recente meta-analisi ha dimostrato che la combinazione di un nuovo anticoagulante orale con la sola aspirina riduce l'incidenza di eventi cardiaci avversi (HR: 0.70; 0.59-0.84), ma incrementa il rischio di sanguinamenti clinicamente rilevanti (HR: 1.79; 1.54-2.09)¹⁰. Per contro, l'aggiunta di un nuovo anticoagulante orale alla doppia terapia antiplastrinica (clopidogrel ed aspirina) riduce l'incidenza di eventi cardiaci avversi in maniera modesta (HR: 0.87; 0.80-0.95), ma raddoppia il rischio di sanguinamenti (HR: 2.34; 2.06-2.66)¹⁰.

Nello studio RE-DEEM⁶, nel quale più del 99% dei pazienti era trattato con duplice terapia antiaggregante, è stato osservato un aumento dose-dipendente di eventi emorragici clinicamente rilevanti, con tassi più elevati con dabigatran etexilato 110 mg e 150 mg BID, attualmente utilizzato nella fibrillazione atriale. Lo studio non aveva il potere statistico per dimostrare una differenza significativa di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non emorragico, ma una percentuale numericamente inferiore di pazienti ha presentato questi eventi con le due dosi di dabigatran più alte (110 mg BID, 3.0%; 150 mg BID, 3.5%) rispetto alle dosi più basse (50 mg BID, 4.6%, 75 mg BID, 4.9%) e il gruppo placebo (3.8%)⁶.

Lo studio ATLAS ACS-TIMI 46⁷ ha dimostrato un aumento del rischio di complicanze emorragiche clinicamente significative dose-dipendente per il rivaroxaban sia nei pazienti trattati con la sola aspirina che, ancor più, nei pazienti trattati con duplice inibizione plastrinica. Inoltre, sia i pazienti che ricevevano una somministrazione al giorno che quelli che ne ricevevano due avevano un aumentato rischio dose-dipendente di sanguinamento⁷.

Il trial APPRAISE⁸ ha dimostrato un aumento del rischio dose-dipendente di complicanze emorragiche con apixaban 2.5 mg BID e 10 mg QD⁸. Le due dosi più elevate, 10 mg BID e 20 mg QD, sono state associate a tassi più alti di sanguinamento clinicamente rilevante. L'incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico, recidiva di severa ischemia, o ictus ischemico è

stata numericamente, ma non significativamente, inferiore nei pazienti assegnati all'apixaban 2.5 mg BID o 10 mg QD rispetto al placebo, con maggiori benefici nei pazienti trattati con sola aspirina o non rivascularizzati ⁸.

Il trial RUBY-19 ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e il miglior dosaggio di daretaxaban per la prevenzione di eventi ischemici nelle SCA. Daretaxaban (5 mg BID, 10 mg QD, 15 mg BID, 30 mg QD, 30 mg BID, o 60 mg QD), quando aggiunto alla terapia antiaggregante, ha prodotto un incremento del rischio di sanguinamento dose-correlato da 2 a 4 volte maggiore rispetto al placebo, in assenza di segni di efficacia ⁹.

Dopo gli studi di fase II, sono stati condotti due studi di fase III (tab. II). Il trial APPRAISE-2 ¹¹ è stato interrotto prematuramente a causa di un eccesso di sanguinamento con apixaban e nessuna evidenza di beneficio. L'ATLAS ACS 2-TIMI 51 ¹² è stato invece concluso ed ha raggiunto il suo obiettivo primario a favore del rivaroxaban. Nello studio APPRAISE-2, 7.392 pazienti con SCA (40% STEMI, il 60% SCA-NSTE) ed almeno 2 fattori di rischio per eventi ischemici ricorrenti, sono stati randomizzati con una mediana di 6 giorni dall'evento indice ad apixaban 5 mg BID (2.5 mg BID in pazienti con una CrCl <40 ml/min) o placebo con un follow-up medio di 241 giorni ¹¹. La maggioranza dei pazienti (81%) ha ricevuto la duplice terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel (tab. II). L'outcome primario di efficacia, composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus ischemico, è stato del 13.2%/anno con apixaban e di 14.0%/anno con placebo (HR: 0.95, CI 95%: 0.80-1.11) ¹¹. L'outcome primario di sicurezza, il sanguinamento maggiore secondo la definizione Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), si è verificato più spesso con apixaban rispetto al placebo (HR: 2.59, 95% CI: 1.50-4.46) ¹¹.

Nel trial ATLAS ACS 2-TIMI 51 (ATLAS-2), 15.526 pazienti con SCA sono stati randomizzati 1:1:1 a placebo o rivaroxaban 2.5 mg BID o 5 mg BID ¹². I pazienti con precedente sanguinamento gastrointestinale, precedente ictus ischemico o TIA, e ridotta funzionalità renale sono stati esclusi dal braccio con maggiore dosaggio di rivaroxaban. La durata media del trattamento col farmaco in studio era pari a 13 mesi. Rivaroxaban, rispetto al placebo, ha ridotto significativamente l'endpoint di efficacia primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus, con tassi rispettivamente dell'8.9%

Tabella II - Confronto delle caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati negli studi di fase III sui nuovi anticoagulanti orali nelle SCA.

	APPRAISE-2 (n=7392)	ATLAS-2 (n=15526)
Età, anni	67	62
Diabete mellito, %	47.8	32.0
Scompenso cardiaco o FE <40%, %	40.2	--
Pregressa malattia cerebrovascolare, %	10.0	--
Tipo di SCA, %		
STEMI	39.6	50.3
NSTEMI	41.6	25.6
Angina instabile	18.2	24.0
Aspirina, %	97	99
Tienopiridine, %	81	93
Follow-up	8.0 mesi	13.1 mesi

e del 10.7% nel periodo di studio (HR nel gruppo rivaroxaban: 0.84, 95% CI: 0.74-0.96; $p = 0.008$), con un significativo miglioramento sia per la dose BID 2.5 mg (9.1% vs 10.7%, $p = 0.02$) che per la dose BID 5 mg (8.8% vs 10.7%, $p = 0.03$)¹². Il dosaggio di 2.5 mg, ma non il 5 mg BID, ha ridotto i tassi di mortalità durante il periodo di studio per cause cardiovascolari (2.7% vs 4.1%, $p = 0.002$), e per qualsiasi causa (2.9% vs 4.5%, $p = 0.002$), mentre 5 mg BID, ma non 2.5 mg BID, ha ridotto il tasso di infarto del miocardio¹². Questo apparente paradosso potrebbe essere spiegato a partire dall'osservazione che a distanza di tempo da una SCA, non solo i pazienti con uno stato di ipercoagulabilità presentano un incremento di recidive di infarto o morte cardiovascolare, ma anche coloro che hanno livelli troppo bassi di frammenti protrombinici. La normale emostasi è infatti un sistema altamente bilanciato ed integrato tra fattori anticoagulanti e procoagulanti: la trombina è una serinproteasi che, a seconda della concentrazione, presenta sia un effetto anticoagulante che procoagulante e, conseguentemente, gioca un ruolo cruciale nel bilancio emostatico. Essa è generata a partire dal complesso protrombinico, grazie all'azione catalizzante del fattore Xa ed a sua volta, in concentrazioni elevate, è in grado di attivare i fattori V, VIII, XIII, incrementare l'aggregabilità piastrinica (tramite i recettori PAR-1 e PAR-4) e convertire il fibrinogeno in fibrina, determinando, in alcuni casi, la formazione del trombo. Quando invece la trombina è legata alla trombomodulina, un recettore presente sulla superficie endoteliale, presenta proprietà anticoagulanti, essendo in grado di attivare la proteina C, un potente anticoagulante che inattiva i fattori V e VIII e presenta anche proprietà antinfiammatorie¹³. Durante il periodo di studio, le due dosi di rivaroxaban hanno aumentato i tassi di sanguinamento maggiore TIMI (non legate a by-pass aorto-coronarico) (HR: 3.96, CI 95%: 2.46-6.38; $p = 0.001$) ed emorragia intracranica (HR: 3.28, CI 95%: 1.28-8.42; $p = 0.009$), senza aumento significativo di emorragia fatale (0.3% vs 0.2%; HR: 1.19; 95% CI: 0.54-2.59, $p = 0.66$)¹². La dose di 2.5 mg BID ha provocato un numero significativamente inferiore di eventi di sanguinamento fatali rispetto alla dose di 5 mg BID (0.1% vs 0.4% nel 13.1 mesi, $p = 0.04$)¹².

I due trial di fase III con gli inibitori orali FXa dopo SCA mostrano una mancanza di coerenza nei risultati di efficacia, con una riduzione significativa rispetto al placebo nel trial ATLAS-2, ma non nel trial APPRAISE-2^{11,12}. Questa discrepanza non è ben spiegata da una differenza nei tassi di sanguinamento, che sono aumentati in misura abbastanza simile in entrambi gli studi. Una ragione potenziale di questo modello riguarda le differenze nei criteri di inclusione; rispetto alla popolazione ATLAS-2, la popolazione APPRAISE-2 era più anziana e più frequentemente presentava diabete, disfunzione renale, pregresso stroke e infarto miocardico (tab. II). La popolazione a più alto rischio inclusa nello studio APPRAISE-2 ha portato ad un più alto tasso di outcome primario di efficacia, parte del quale potrebbe aver avuto una diversa fisiopatologia, e alla fine essere meno sensibile al trattamento anticoagulante, rispetto al trial ATLAS-2. Un altro potenziale motivo per i differenti risultati è che la potenza d'inibizione del FXa alle dosi studiate era differente: APPRAISE-2 ha utilizzato lo stesso dosaggio 5 mg BID di apixaban, testato per la fibrillazione atriale, mentre ATLAS-2 ha utilizzato due dosi, 2.5 mg BID e 5 mg BID, che erano un quarto o metà della dose giornaliera totale di rivaroxaban (20 mg QD) testata nella fibrillazione atriale. Una migliore efficacia con

un minore livello di inibizione del FXa sembrerebbe logica se anche i tassi di sanguinamento fossero stati inferiori. Tuttavia, i rischi di sanguinamenti maggiori TIMI (non by-pass coronarico correlato) non erano inferiori, ma in realtà numericamente più alti, con entrambe le dosi di rivaroxaban in ATLAS-2 (HR: 3.46, CI 95%: 2.08-5.77; $p < 0.001$ per rivaroxaban 2.5 mg BID rispetto al placebo, HR: 4.47, CI 95%: 2.71-7.36; $p < 0.001$ per rivaroxaban 5 mg BID rispetto al placebo) rispetto a APPRAISE-2 (HR: 2.59, CI 95%: 1.50-4.46, $p < 0.001$) per apixaban 5 mg BID rispetto al placebo^{11,12}. Nel trial ATLAS-2, con tutti i limiti dell'analisi del sottogruppo, vi era anche una significativa riduzione della mortalità, ma non di infarto miocardico nel braccio 2.5 mg BID rispetto al placebo e una riduzione di infarto miocardico, ma non di mortalità nel 5 mg BID braccio rispetto al placebo, che, se è vero, ancora manca di una spiegazione coerente. Una terza ragione possibile per le differenze negli outcome di efficacia è che la mancanza di significatività nella riduzione degli eventi ischemici nel trial APPRAISE-2 è dovuta al caso, perché il trial è stato interrotto prematuramente e gli intervalli di confidenza per l'efficacia sufficientemente ampi non escludono un potenziale residuo di riduzione dei tassi di eventi.

L'incremento di 3 - 4 volte dei sanguinamenti maggiori e intracranici con l'aggiunta di qualsiasi dose di inibitori FXa oltre al trattamento antiaggregante corrente si è verificato durante tutto il periodo di trattamento in entrambi gli studi. Il guadagno in eventi ischemici nello studio ATLAS-2 era, a differenza di precedenti studi clinici di agenti antitrombotici, maggiore tardivamente, piuttosto che precocemente, durante il follow-up, il che non suggerisce un'opzione per il trattamento anticoagulante a breve termine per evitare il presentarsi di eventi emorragici maggiori nel lungo periodo. L'eccesso di sanguinamento è stato maggiore nei gruppi di pazienti a più alto rischio di sanguinamento (ad esempio, l'età avanzata, il sesso femminile, minore peso corporeo, o una funzione renale ridotta, che sono più comuni nella vita reale rispetto alle popolazioni del trial). Pertanto, l'eccesso di sanguinamento maggiore ed intracranico è un'evenienza da considerare quando si aggiungono gli inibitori orali del FXa al trattamento antiaggregante corrente per il trattamento a lungo termine di pazienti dopo una SCA. Si potrebbe anche discutere se esista un beneficio clinico netto con l'aggiunta di un nuovo anticoagulante orale alla doppia terapia antiaggregante a base di aspirina e nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂. Infatti, con un confronto azzardato, si potrebbe anche dire che il guadagno in termini di endpoint primario composito (morte/infarto/stroke) osservato in ATLAS-2 è confrontabile (se non inferiore) al guadagno osservato con i nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ nel trial di fase III (PLATO per ticagrelor e TRITON-TIMI 38 per prasugrel), con un rischio di emorragie maggiori non correlate al by-pass aorto-coronarico sovrapponibile (0.6% annuo)^{14,15}. Lo studio multicentrico randomizzato PIONEER AF-PCI confronterà tre diverse strategie di trattamento in circa 2.100 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 alla sicurezza e sarà costituito da sanguinamenti più elevati, maggiori e minori secondo la classificazione TIMI e sanguinamenti clinicamente rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al.* Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:61-8
- 2) *Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al.* Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003; 102:2731-5
- 3) *Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-74
- 4) *Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374:1967-74
- 5) *Sarafoff N, Martischinig 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
- 6) *Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32:2781-9
- 7) *Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACSTIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374:29-38
- 8) *Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al.* Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119:2877-85
- 9) *Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al.* RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32:2541-54
- 10) *Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34:1670-80
- 11) *Alexander JH, Lopes RD, James S, et al., for the APPRAISE 2 Investigators.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699-708
- 12) *Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-9
- 13) *Griffin JH.* Blood coagulation. The thrombin paradox. *Nature* 1995; 378:337-8
- 14) *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
- 15) *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