



SISSET ONLINE



a cura di Martina Berteotti e
Rossella Marcucci

FIBRILLAZIONE ATRIALE E STENTING CORONARICO: IL PROBLEMA
DELL'ASSOCIAZIONE TRA TERAPIA ANTIAGGREGANTE E ANTICOAGULANTE

Fibrillazione atriale e stenting coronarico: il problema dell'associazione tra terapia antiaggregante e anticoagulante

a cura di Martina Berteotti e Rossella Marcucci
*Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica,
Università di Firenze - SOD Malattie
Aterotrombotiche, AOU Careggi, Firenze*

La scelta di combinazione di terapia antiaggregante e anticoagulante rappresenta un dilemma di non sempre facile gestione nella pratica clinica. Lo scenario più comune in cui questa associazione si rende necessaria è quello del paziente fibrillante sottoposto ad angioplastica coronarica (PCI). Parliamo di una situazione sempre più diffusa: intorno al 20% di pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) presenta una concomitante cardiopatia ischemica, mentre circa il 5-10% dei pazienti sottoposti a PCI, soffre anche di FA e ha indicazione a trattamento cronico con terapia anticoagulante orale (OAC).

La terapia antitrombotica da intraprendere in questo scenario clinico è da sempre una questione dibattuta. Da un lato la OAC si è dimostrata superiore alla duplice terapia antiaggregante (DAPT) nel prevenire eventi cardioembolici (ACTIVE-W trial)¹, dall'altro la DAPT rimane superiore alla OAC nel prevenire trombosi di stent e re-infarto (STAR trial)². L'associazione di questi due regimi terapeutici, ovvero la triplice terapia antitrombotica (TTA), è stata

utilizzata per decenni per la sua efficacia nel ridurre gli eventi ischemici, nonostante sia ben riconosciuto l'aumento del rischio emorragico. In considerazione dell'accertato impatto prognostico negativo delle emorragie nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) e/o sottoposti a PCI, l'identificazione di un regime antitrombotico dotato di un migliore rapporto rischio/beneficio è ricercato da tempo.

In epoca pre- DOAC (anticoagulanti orali diretti) due trial randomizzati hanno esplorato le strategie antitrombotiche con l'obiettivo di migliorare la sicurezza del protocollo della TTA con warfarin e DAPT. Nel 2013 sono stati pubblicati i risultati dello studio WOEST (What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing),³ nel quale 573 pazienti con indicazione alla anticoagulazione orale e sottoposti a PCI sono stati randomizzati a TTA (warfarin, aspirina, clopidogrel) o duplice terapia (DTA) con warfarin e clopidogrel. A 12 mesi di follow-up, la DTA ha mostrato una riduzione significativa di tutti gli eventi emorragici, in assenza di riduzione di efficacia, che al contrario è risultata anch'essa significativamente superiore nel gruppo DTA rispetto al gruppo TTA. Tuttavia, questo dato non è mai stato riprodotto ed è da contestualizzare nell'ambito di un numero limitato di pazienti, del fatto che fino a un terzo dei pazienti assumeva OAC per indicazioni diverse dalla FA e che nel 67% dei casi la TTA è stata proseguita per 12 mesi, al contrario di quanto attualmente raccomandato dalle linee guida. Lo studio WOEST è stato comunque il primo importante trial che ha studiato la possibilità terapeutica di eliminare l'aspirina dalla TTA al fine di aumentarne la sicurezza, ed ha incentivato la partenza di altri studi sull'argomento.

Nel 2015 vengono pubblicati i dati del trial ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation),⁴ che in realtà non ha confrontato TTA e

DTA ma due diversi regimi di TAT, 6 settimane vs. 6 mesi. Sono stati arruolati 614 pazienti sottoposti a PCI e impianto di DES; di questi il 32% era affetto da SCA. Il follow-up a distanza di 9 mesi non ha evidenziato differenze significative in termini di eventi ischemici o emorragici. Il limite principale di questo studio, analogamente al trial WOEST, è la scarsità di pazienti affetti da SCA tra quelli reclutati.

Lo scenario è cambiato con l'avvento dei DOAC, che, confrontati con il VKA, hanno mostrato una riduzione

degli eventi emorragici (soprattutto intracranici, ma non gastrointestinali), oltre a una riduzione del rischio tromboembolico e della mortalità. Tutti i DOAC sono stati quindi valutati nel contesto di trial WOEST-like, in cui ognuno di essi in associazione a un inibitore del P2Y12 (prevalentemente clopidogrel), è stato confrontato con una TTA con VKA. Nella tabella sottostante sono riassunte le caratteristiche principali di questi trial.

	PIONEER AF-PCI5	RE-DUAL PCI6	AUGUSTUS7	ENTRUST AF-PCI8
Nome del trial	Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention	Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention	Open-Label, 2x2 Factorial, Randomized, Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention	Edoxaban Treatment versus VKA in patients with AF undergoing PCI
N° di pazienti	2124	2725	4614	1506
Popolazione dello studio	Pazienti con FA arruolati entro 72 ore da PCI con stenting	Pazienti con FA arruolati 6-120 ore dopo PCI efficace	Pazienti con FA arruolati entro 14 giorni da una SCA e/o PCI	Pazienti con FA arruolati tra le 4 ore e i 5 giorni dopo PCI
Tempo mediano randomizzazione	Non noto	Non noto	6 giorni (IQR 3-10)	45.1 h (IQR 22.2-76.2)
Anno di pubblicazione	2016	2017	2019	2019
Inizio arruolamento	mag-13	lug-14	set-15	feb-17
Completamento arruolamento	lug-15	ott-16	apr-18	mag-18
Strategie di trattamento	- Rivaroxaban 15 mg + inibitore P2Y12 (clopidogrel 75 mg) vs - Rivaroxaban 2.5 mg bid + DAPT (aspirina 75-100 mg + clopidogrel 75 mg) vs - Warfarin + DAPT	- Dabigatran etexilato 110 mg bid + inibitore P2Y12 (clopidogrel o Ticagrelor) vs - Dabigatran etexilato 150 mg bid + inibitore P2Y12 (clopidogrel o Ticagrelor) vs - Warfarin (INR 2.0-3.0) + DAPT (aspirina 100 mg + clopidogrel o Ticagrelor)	- Apixaban 5 mg bid + DAPT (aspirina 81 mg + inibitore P2Y12) vs - Apixaban 5 mg bid + inibitore P2Y12 vs - Warfarin (INR 2.0-3.0) + DAPT (aspirina 81 mg + inibitore P2Y12) vs - Warfarin (INR 2.0-3.0) + inibitore P2Y12	- Edoxaban 60 mg + inibitore P2Y12 vs - VKA + DAPT (aspirina 100 mg + inibitore P2Y12)
Follow-up	12 mesi	14 mesi	6 mesi	12 mesi
Analisi	ITT modificato	ITT	ITT e ITT modificato	ITT
Criteri maggiori di inclusione	Età ≥18 anni; pazienti con FANV documentata nell'anno precedente e appena sottoposti a PCI con impianto di stent per CAD o documentata più di un anno prima se il soggetto aveva assunto OAC per FA nei 3 mesi precedenti la PCI indice.	Età ≥18 anni; pazienti con FANV in terapia con OAC o meno prima della PCI; FA non secondaria a un disturbo reversibile non pianificata una OAC a lungo termine; SCA trattata con PCI e stenting efficace o CAD stabile con ≥1 lesione sottoposta a PCI e stenting.	Età ≥18 anni; pazienti con FA o flutter attivi o annessi con OAC in atto o programmata per profilassi tromboembolica; pazienti con SCA e/o sottoposti a PCI nei precedenti 14 giorni; programmata terapia con un inibitore P2Y12 per almeno 6 mesi.	Età ≥18 anni; indicazione a OAC per FA per almeno 12 mesi dopo PCI e stenting efficace.
Criteri maggiori di esclusione	Storia di ictus/TIA, emorragia gastroenterale significativa nei 12 mesi precedenti, eGFR <30 ml/min, Hb <10 g/dl.	Protesi valvolari meccaniche o biologiche, shock cardiogeno; storia di ictus, intervento chirurgico, sanguinamento gastroenterale o maggiore nel mese precedente la randomizzazione; Hb <10 g/dl, eGFR <30 ml/min, patologia epatica attiva.	Pazienti con altre indicazioni a OAC (come protesi valvolari o stenosi mitralica moderata-severa); insufficienza renale severa; storia di emorragia intracranica.	Rischio emorragico o condizione sistemica; INR >2.5, controindicazione a farmaci dello studio, terapia con fibrinolitici; paziente emodinamicamente instabile, protesi valvolare meccanica, ictus ischemico nelle 2 settimane precedenti, stenosi mitralica moderata-severa, intervento coronarico o vascolare programmato, chirurgia maggiore nell'anno precedente, eGFR <15 ml/min, funzione epatica alterata, Hb <8 g/dl o piastrine <50x10 ⁹ /L
Endpoint primario di sicurezza	Composito di sanguinamenti maggiori o minori secondo TIMI o richiedenti attenzione medica	Composito di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti secondo ISTH	Composito di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti secondo ISTH	Composito di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti secondo ISTH
Definizione di MACE	Composito di morte cardiovascolare, IM o ictus	Composito di morte per tutte le cause o eventi ischemici (ictus, IM, ES o rivascolarizzazione non programmata)	Composito di morte per tutte le cause o eventi ischemici (ictus, IM, TS certa/probabile, rivascolarizzazione urgente)	Composito di morte per tutte le cause o eventi ischemici (ictus, IM, TS certa, ES)
Trombosi di stent	TS certa (non specificato)	TS certa	TS certa/probabile	TS certa
Sponsor	Janssen Scientific Affairs and Bayer Pharmaceuticals	Boehringer Ingelheim	Bristol-Myers Squibb and Pfizer	Daichi Sankyo

Modificato da Gargiulo G. et al., Supplementary Table 1.⁹

Abbreviazioni: CAD= aterosclerosi coronarica;

eGFR=estimated glomerular filtration rate;

ES=embolia sistemica; Hb=emoglobina; IM=infarto miocardico; IQR=range interquartile;

ISTH=International Society on Thrombosis and

Haemostasis; ITT=intention-to-treat; MACE=major

adverse cardiovascular events; OAC=terapia

anticoagulante orale; PCI=angioplastica percutanea;

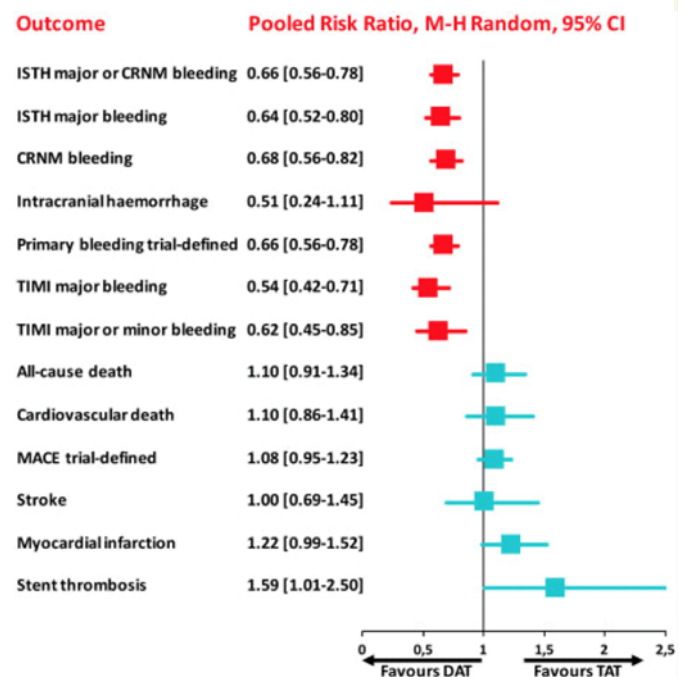
SCA=sindrome coronarica acuta; TS=trombosi di stent;

VKA=antagonista vitamina K.

Tutti questi trial hanno dimostrato separatamente come la DTA con DOAC sia associata a un minor rischio emorragico rispetto alla TTA con VKA. Quale fosse il contributo dell'uso del DOAC o del non uso dell'aspirina al raggiungimento di questo endpoint è stato chiarito solo dall'AUGUSTUS, il cui disegno prevedeva un confronto fattoriale 2x2 testando in modo indipendente una strategia di anticoagulazione con randomizzazione 1:1 ad apixaban 5 mg bid o VKA ed una strategia di antiaggregazione con randomizzazione 1:1 ad aspirina o corrispondente placebo. Infatti, il numero di eventi emorragici è quasi raddoppiato con la somministrazione di aspirina, quindi con la TTA, (HR 1.89, 95% CI, 1.59–2.24) ed è risultato più consistente che nel gruppo di pazienti in DTA a prescindere dal tipo di OAC. D'altra parte, è stato confermato come la scelta di apixaban si associ a un minor rischio emorragico rispetto a VKA (HR 0.69, 95% CI, 0.58–0.81).⁷

Questi dati relativi a una maggior sicurezza erano attesi e prevedibili, ma che dati abbiamo rispetto all'efficacia della DTA rispetto alla TTA? In tutti i trial citati non è stato osservato un aumento significativo degli eventi ischemici. In realtà nessuno di questi studi era potenziato per valutare l'endpoint di efficacia, per il quale sarebbero stati necessari numeri 10 volte maggiori. A questo quesito ha risposto in parte la metanalisi di Gargiulo et al.⁹ comprensiva di tutti e quattro i trial sopracitati; oltre a confermare la sicurezza della DTA, questa è stata associata a un aumento borderline del rischio di infarto miocardico (3.6% vs.3.0%; RR 1.22, 95% CI 0.99–1.52; P = 0.07; I2 = 0%) e un incremento significativo del rischio di trombosi di stent (1.0% vs. 0.6%; RR 1.59, 95% CI 1.01–2.50; P=0.04; I=0%). Come affermato dagli autori, il meccanismo alla base di questo fenomeno può essere attribuito ad un'azione diretta dell'aspirina, ovvero alla necessità di inibizione della COX-1, ma anche all'esposizione di soggetti non responsivi a clopidogrel ad un'insufficiente inibizione piastrinica a breve distanza da una PCI o una sindrome coronarica

acuta. Questo dato suggerisce come nella pratica clinica, ove venga scelto di prescrivere una DTA (soprattutto precocemente rispetto alla PCI), possa essere ragionevole eseguire dei test di inibizione piastrinica, ed eventualmente associare alla OAC prasugrel o ticagrelor (che sono invece chiaramente controindicati nel contesto della TTA), anche se anche se ancora non abbiamo a disposizione dati a supporto di questa strategia. Inoltre, sempre per minimizzare il rischio ischemico e a prescindere dalla strategia adottata, resta fondamentale il mantenimento della terapia con aspirina nella fase periprocedurale (considerando che nell'AUGUSTUS il tempo mediano alla randomizzazione è stato 6 giorni).



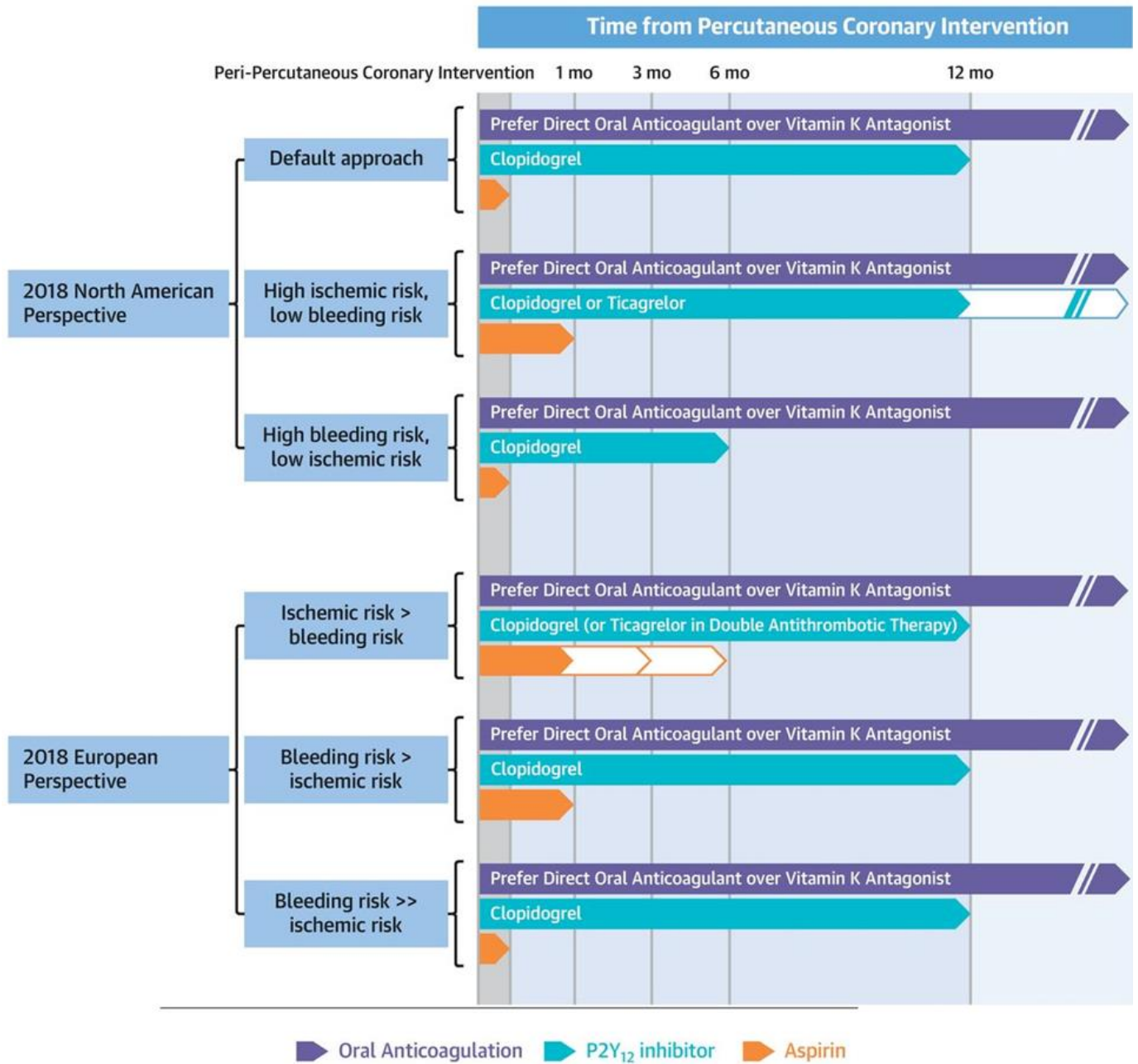
Sommario di sicurezza ed efficacia di doppia vs. triplice terapia antitrombotica. Tratta da Gargiulo G. et al. EHJ, 2019.9

Abbreviazioni: CRNM, clinically relevant non- major; DAT, double antithrombotic therapy; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; MACE, major adverse cardiovascular events; TAT, triple antithrombotic therapy; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

Come comportarsi nella pratica clinica? Le ultime linee guida europee (quelle del 2017 sulla DAPT o quelle del 2018 sulla rivascularizzazione miocardica) prevedono diverse strategie terapeutiche da adeguare al rischio ischemico/emorragico del paziente. La TTA deve essere perseguita per il minor tempo possibile, per un periodo non superiore ai sei mesi. Successivamente, va considerata l'ipotesi di una DTA (con clopidogrel oppure aspirina) fino ai 6 o 12 mesi, rispettivamente dopo PCI elettiva o SCA; dopo tale periodo è ragionevole mantenere solamente la OAC. La scelta della durata della TTA dipende da una serie di considerazioni che riguardano la presentazione clinica (procedura elettiva o in corso di SCA), caratteristiche cliniche del paziente che ne condizionano il rischio ischemico ed emorragico (score CHA₂DS₂-VASc o HAS-BLED, storia di insufficienza renale, neoplasia attiva, età avanzata, demenza, anemia, ecc.) e considerazioni circa la procedura eseguita (complessità anatomica coronarica, numero e tipo di stent impiantati, storia di trombosi intrastent, ecc.). In caso di rischio emorragico particolarmente elevato è prevista l'ipotesi di prescrivere dalla dimissione una DTA, con l'accortezza di mantenere l'aspirina nei primi giorni successivi alla PCI per minimizzare il rischio di trombosi di stent. I DOAC si sono dimostrati più sicuri rispetto ai VKA per quanto riguarda il rischio di sanguinamento e la loro prescrizione è da preferire nei pazienti senza controindicazioni agli stessi. In TTA la dose consigliata di DOAC è la più bassa dimostrata efficace nei trial di prevenzione dell'ictus; nel caso di particolare del paziente con elevato rischio emorragico e basso rischio ischemico in TTA dovrebbe essere preferita la terapia con dabigatran 110 mg o rivaroxaban 15 mg in associazione alla terapia antiaggregante (gli unici due DOAC studiati nel trial sopraccitati a dosaggio ridotto al di fuori dei criteri da scheda tecnica). Nel caso venga prescritta la terapia con VKA è richiesto un attento monitoraggio per assicurare una buona qualità della coagulazione (TTR > 65-70%). Nei pazienti con regime di TTA ed in

quelli in DTA con alto rischio emorragico, è raccomandato inoltre l'impiego degli inibitori di pompa protonica per la protezione gastrica.

Le linee guida americane sulla fibrillazione atriale, pubblicate nel 2019 dopo lo studio AUGUSTUS, concordano sulla maggior parte degli aspetti eccetto sulla durata della TTA. Gli autori hanno adottato un approccio diverso, indicando la DTA come terapia di default nella maggior parte dei pazienti. Questa scelta deriva dall'osservazione che la maggior parte degli eventi emorragici si verifica nel primo mese di terapia e pertanto gli autori hanno dato maggior peso ai risultati dei trial sopraccitati per quanto riguarda la sicurezza della strategia. Viceversa, la visione europea riflette l'incertezza in termini di efficacia della DTA, e la considera un'opzione da perseguire in un sottogruppo selezionato di pazienti, in cui si stima un rischio emorragico preponderante rispetto a quello ischemico. Probabilmente, i risultati cumulativi di tutti i trial e della metanalisi sopraccitata contribuiranno a rendere più omogenee tra loro le future raccomandazioni delle società cardiologiche.



Raccomandazioni americane ed europee sulla gestione della terapia antitrombotica in pazienti fibrillanti sottoposti a PCI. Tratto da Capodanno, D. et al. JACC, 2019¹⁰

Bibliografia

1. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. 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 (London, England)* 2006;**367**:1903–1912.
2. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**339**:1665–1671.
3. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, Smet BJ De, Herrman J-P, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, 't Hof AW van, Berg JM ten, 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**:1107–1115.
4. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1619–1629.
5. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, Eickels M van, Korjian S, Daaboul Y, Lip GYH, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423–2434.
6. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Berg JM ten, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**:1513–1524.
7. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509–1524.
8. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz P-E, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335–1343.
9. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;
10. Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, Vranckx P, Lopes RD, Montalescot G, Cannon CP, Berg J Ten, Gersh BJ, Bhatt DL, Angiolillo DJ. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol Journal of the American College of Cardiology*; 2019;**74**:83–99.