

Il paziente con fibrillazione atriale sottoposto ad angioplastica percutanea: triplice terapia o nuove strategie terapeutiche?

Gianluca Campo, Giulia Bugani

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Cona (FE)

Introduzione

La gestione della terapia antitrombotica nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) è una sfida che il cardiologo si trova ad affrontare quotidianamente. La principale difficoltà è rappresentata dalla ricerca del giusto equilibrio tra la prevenzione del rischio trombotico e l'inevitabile aumento dei sanguinamenti [1,2]. Gli anticoagulanti orali (AO) sono indicati nei pazienti con FA per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica sulla base del punteggio CHA₂DS₂-VAS_c (≥ 2). La doppia terapia antiaggregante (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) con un inibitore del P2Y₁₂ e acido acetilsalicilico (ASA) è indicata nei pazienti colpiti da sindrome coronarica acuta o comunque sottoposti

a PCI e impianto di stent, per la prevenzione degli eventi avversi cardiovascolari (MACE) e della trombosi di stent [3-5].

La maggior parte delle linee guida raccomanda l'impiego sia degli AO sia della DAPT in associazione (triplice terapia) nei pazienti con FA sottoposti a PCI, suggerendo tuttavia l'impiego fin da subito della duplice terapia antitrombotica nel paziente con rischio emorragico prevalente [3,6-9]. Molteplici studi hanno dimostrato che la triplice terapia si associa a una frequenza elevata di sanguinamenti maggiori, stimolando di conseguenza la ricerca di nuove strategie terapeutiche. Tuttavia, considerata la mancanza di dati conclusivi sul regime ottimale da adottare nell'ambito dei pazienti che necessitano di concomitante terapia anticoagulante e antiaggregante, risultano attualmente possibili diversi approcci al fine di ridurre il rischio di sanguinamento.

Il primo è rappresentato dall'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC), tra cui dabigatran (inibitore diretto della trombina): due differenti dosaggi di questo farmaco si sono dimostrati efficaci nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA in terapia antiaggregante singola o doppia [10,11], indipendentemente da altre caratteristiche quali la funzione renale o l'età. Le linee guida raccomandano infatti l'utilizzo dei NOAC

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianluca Campo
e-mail: cmpglc@unife.it

Accettato: 03/09/2018 – Pubblicato online: 14/09/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

in associazione alla DAPT, al più basso dosaggio efficace testato nei singoli studi di registrazione [9].

Una seconda strategia possibile, nei pazienti con elevato rischio di sanguinamento e concomitante basso rischio di trombosi di stent e MACE (come accade nella coronaropatia stabile), prevede l'eliminazione dell'ASA dal regime standard e l'utilizzo di un singolo inibitore P2Y12 in combinazione con un AO. Nell'ambito di un trial di medie dimensioni su pazienti sottoposti a PCI in cui era indicata la terapia anti-coagulante, il rischio di sanguinamento (e di eventi cardiovascolari) è risultato più basso con l'approccio basato sulla duplice terapia rispetto a quello standard basato sulla triplice terapia [12]. I dati di un altro studio randomizzato hanno supportato invece l'uso della triplice terapia per un periodo più breve [13].

Il trial RE-DUAL PCI ha confrontato l'uso di tre regimi di duplice terapia antitrombotica in pazienti con FA sottoposti a PCI: i due differenti dosaggi di dabigatran più un inibitore P2Y12 (duplice terapia) *versus* l'impiego di una triplice terapia antitrombotica con warfarin.

La duplice terapia con dabigatran in associazione con un solo antiplastrinico ha ridotto in misura significativa il rischio di sanguinamento rispetto alla triplice terapia standard con warfarin, a parità di efficacia in termini di prevenzione degli eventi tromboembolici. In particolare, la duplice terapia con dabigatran ha dimostrato una riduzione del rischio relativo (RR) del 48% e del 28% rispettivamente nei gruppi trattati con dabigatran 110 mg e 150 mg entrambi 2 volte/die rispetto alla triplice terapia a base di warfarin [14].

Un altro trial randomizzato, il PIONEER-AF-PCI [15], ha confrontato l'utilizzo di rivaroxaban a basso dosaggio (15 mg) più un inibitore del P2Y12 *versus* un dosaggio molto basso (2,5 mg) di rivaroxaban più DAPT *versus* triplice terapia standard (DAPT + warfarin). Entrambi i regimi con rivaroxaban hanno ridotto i sanguinamenti rispetto alla triplice terapia, a fronte di analoghi tassi di eventi ischemici. Da sottolineare però come i dosaggi ridotti di rivaroxaban non fossero stati preventivamente testati dal punto di vista dell'efficacia anticoagulante (prevenzione dell'ictus) e lo studio non fosse adeguato dal punto di vista della

potenza statistica per dimostrare una riduzione degli eventi ischemici (stroke e trombosi di stent).

Situazione clinica iniziale

La paziente, 76 anni, affetta da ipertensione, dislipidemia ed epistassi (con diversi interventi pregressi in Pronto Soccorso per cauterizzazione), veniva ricoverata nel 2013 per la comparsa di angina associata a sforzi moderati. La terapia impostata dal cardiologo in regime ambulatoriale comprendeva ASA, bisoprololo, perindopril e atorvastatina. L'ecocardiogramma evidenziava una funzione ventricolare sinistra conservata [frazione di eiezione (FE) 57%], nessun difetto di cinetica regionale, lieve dilatazione biatriale. La scintigrafia miocardica indicava una ridotta riserva coronarica a carico della parete anterolaterale del ventricolo sinistro (quota di miocardio 12%).

Dopo 15 giorni dalla scintigrafia, in seguito alla comparsa di dolore toracico a riposo, la paziente accedeva in Pronto Soccorso e veniva ricoverata per essere sottoposta a coronarografia. Lo studio coronarografico mostrava una malattia critica del tronco comune, estremamente corto, nel quale il catetere diventava occlusivo, con coinvolgimento dell'ostio della circonflessa e della discendente anteriore (**Figura 1**).

Approccio terapeutico

Dopo discussione del caso clinico in *Heart Team*, la paziente veniva sottoposta a PCI (tecnicamente andata a buon fine, con l'impianto di due stent). Considerando la pregressa storia di epistassi, anemia microcitemica (Hb 10 g/dl), angina instabile e la presenza di stent sul tronco comune, si prescriveva terapia con ASA e ticagrelor, da proseguire per 12 mesi. Nei 6 mesi successivi la paziente riportava tre episodi di epistassi, di cui uno richiedente accesso in Pronto Soccorso e tampone per 4 giorni. Ciononostante la DAPT non veniva modificata in quanto l'Hb risultava invariata (10 g/dl). Tuttavia, dopo circa 6 mesi la storia clinica si complicava con un nuovo accesso in

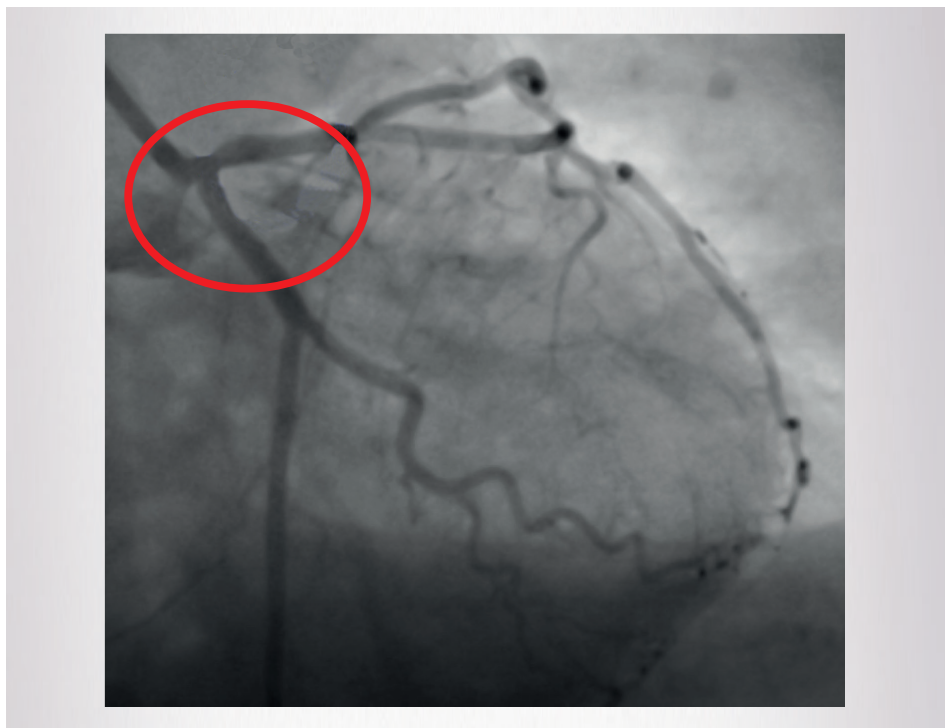


Figura 1. Coronarografia: la malattia aterosclerotica interessa in particolare il tronco comune e coinvolge l'ostio della circonflessa e la discendente anteriore.

Pronto Soccorso per astenia marcata: agli esami di laboratorio si evidenziava ulteriore anemizzazione (Hb 7,5 g/dl), in assenza di sanguinamento gastrico o intestinale dimostrabili (si è potuta riscontrare solamente una diverticolite diffusa non sanguinante alla colonscopia). Considerando la marcata riduzione della Hb con una storia travagliata nei mesi precedenti, si decideva per il *downgrading* da ticagrelor a clopidogrel fino al 12° mese.

Tre anni dopo (a marzo 2016) la paziente accedeva in Pronto Soccorso con riscontro di FA non databile (**Figura 2**).

La terapia in corso comprendeva ASA, bisoprololo, perindopril, atorvastatina. Si sospendeva ASA e si iniziava rivaroxaban 20 mg. Dopo 4 settimane di terapia anticoagulante, la paziente veniva sottoposta a cardioversione elettrica, con ripristino del ritmo sinusale. Da allora la paziente rimaneva in condizioni di relativo benessere in assenza di complicanze emorragiche, con valori di Hb stabili intorno a 10 g/dl.

A luglio 2017 accusava una ripresa della sintomatologia anginoso per sforzi moderati. Considerata la

storia clinica e la terapia in corso, si optava per l'ottimizzazione della terapia medica provando in prima battuta ad aggiungere ranolazina 375 mg \times 2 e ad aumentare bisoprololo a 7,5 mg/die. In assenza di beneficio si decideva per una nuova coronarografia, che evidenziava la presenza di una ristenosi. La paziente veniva sottoposta nuovamente a PCI con palloncino medicato. In considerazione del tipo di procedura e della presentazione clinica (angina da sforzo per ristenosi), si optava per il passaggio a dabigatran, 110 mg 1 cp \times 2, associato per soli 3 mesi a clopidogrel (in linea con i risultati del RE-DUAL PCI), senza complicanze maggiori e con relativo benessere della paziente.

Discussione

Sebbene la scelta terapeutica finale nel caso clinico presentato sia in linea con i risultati dello studio RE-DUAL PCI, l'articolata storia clinica della paziente dimostra che questo tipo di approccio non è ancora entrato nella pratica clinica corrente.

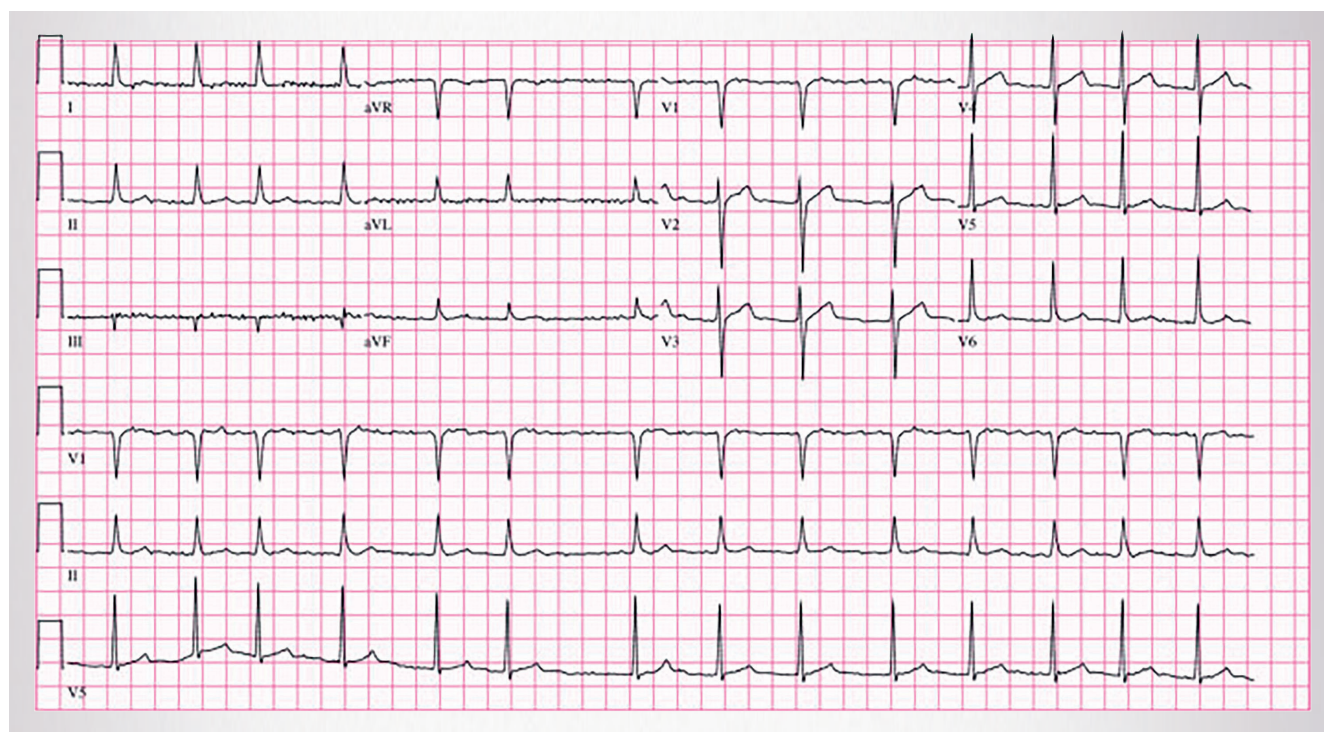


Figura 2. Fibrillazione atriale.

Infatti, nonostante vengano pubblicati sempre nuovi dati da trial clinici randomizzati, lo scenario della terapia antitrombotica nei pazienti con FA sottoposti a PCI si fa sempre più complicato. A oggi, ci sono evidenze che la duplice terapia (anticoagulante + antiaggregante) dal momento della dimissione sia più sicura in termini di sanguinamento e che dabigatran ai dosaggi del RE-DUAL (110 mg e 150 mg) protegga dal tromboembolismo. Tuttavia è molto difficile che i pazienti siano dimessi senza ASA, soprattutto dopo una sindrome coronarica acuta o un'angioplastica complessa. L'ASA, soprattutto nei primi mesi di terapia, è un dogma che è entrato fortemente nella mentalità del cardiologo sia interventista, sia non interventista. Fino a pochi anni fa l'uso dell'ASA non era assolutamente in discussione e anche nei trial sull'angioplastica elettiva o complessa, che tendevano a ridurre la doppia terapia antiaggregante e ad abolire l'ASA abbastanza precocemente (GLOBAL O TWILIGHT), c'era sempre una finestra temporale nei primi mesi con doppia terapia antiaggregante (per paura di trombosi precoce dello stent). Con gli stent

medicati di ultima generazione questa finestra si è ridotta, ma è comunque presente.

Sebbene la comunità europea dei cardiologi abbia dato molta importanza all'impatto prognostico delle emorragie, si tratta di un messaggio difficile da trasmettere e far recepire. Nello studio RE-DUAL c'è una riduzione significativa degli eventi TIMI major, che può impattare sulla prognosi a lungo termine di questi pazienti. Tuttavia, sebbene i dati del RE-DUAL siano scientificamente supportivi, al momento della dimissione alla maggior parte dei pazienti viene ancora prescritto ASA in triplice terapia.

Del resto, le stesse linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) sulla FA [8] continuano a raccomandare nei pazienti con FA la triplice terapia, seppure per un periodo di tempo limitato dopo angioplastica. Il più recente documento di consenso sulla DAPT [9], per quanto concerne i pazienti che subiscono un'angioplastica e necessitano di concomitante terapia anticoagulante, prende invece in considerazione la possibilità di iniziare direttamente con la sola duplice terapia (singolo antiaggregante e un anticoagulante) [Figura 3].

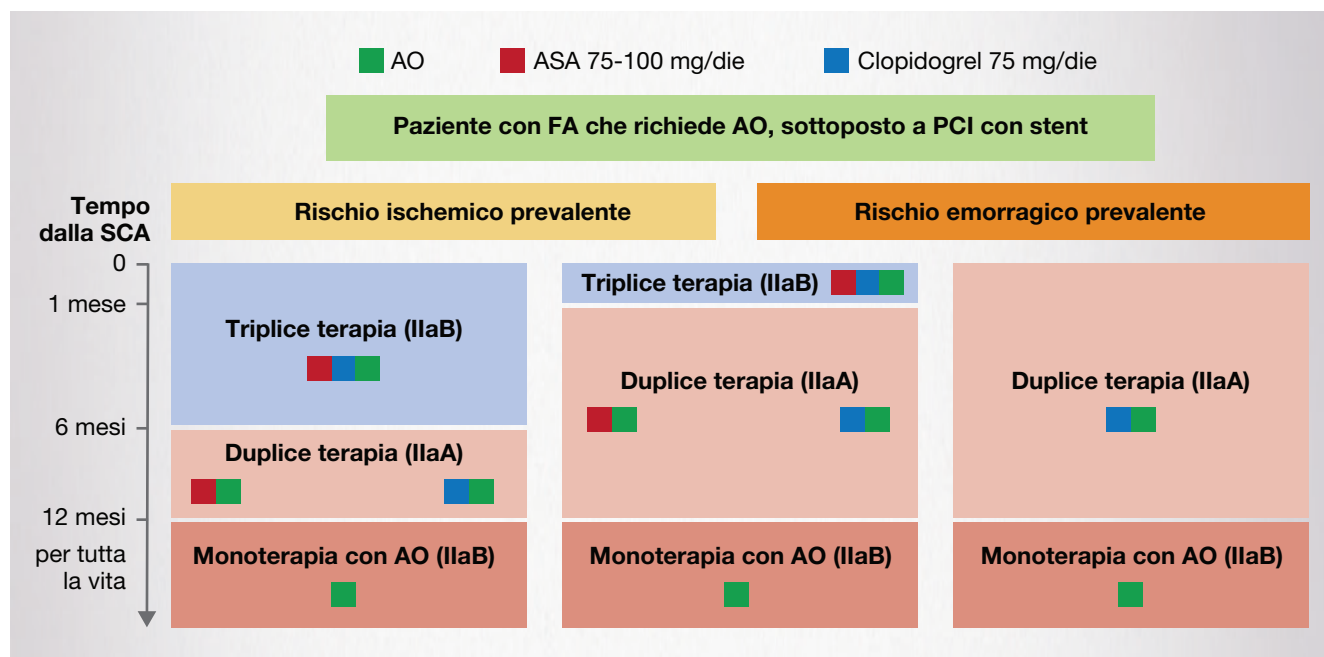


Figura 3. Terapia antitrombotica dopo intervento coronarico percutaneo (PCI), in pazienti con fibrillazione atriale (FA) che necessitano di terapia anticoagulante orale (modificata da [9]). AO, anticoagulanti orali [warfarin o nuovi anticoagulanti orali (NOAC)]; ASA, acido acetilsalicilico. La triplice terapia indica la doppia terapia antiaggregante (DAPT) più un anticoagulante orale. La duplice terapia indica un singolo antiaggregante (ASA o clopidogrel) più un anticoagulante orale.

Conclusioni

I dati dello studio REDUAL-PCI dimostrano un netto beneficio della duplice terapia con entrambi i dosaggi di dabigatran testati (dabigatran 110 mg/150 mg × 2 + clopidogrel), grazie al raggiungimento di un equilibrio tra il rischio di sanguinamento e quello trombotico (legato sia al tromboembolismo, che alla trombo-

si di stent). Ovviamente il perseguimento di questo equilibrio, mediante la strategia terapeutica migliore, dipende dal rischio trombotico ed emorragico del singolo paziente e pertanto richiede una modulazione caso per caso. Nonostante l'evidenza scientifica a supporto, l'implementazione della duplice terapia nella pratica clinica rimane difficile a causa della consolidata esperienza con la triplice terapia.

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

I dott. G. Campo e G. Bugani dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; 134(10):e123-55.
2. Steg PG, Bhatt DL. Viewpoint: a proposal for a simple algorithm for managing oral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:93-7.
3. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-104.
5. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:2574-609.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
7. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-107.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
9. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;39:213-54.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
11. 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.
12. 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.
13. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-29.
14. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513-24.
15. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.