

Qualcosa di cui (s)parlare

Andrea Rolandi

S.C. Cardiologia, Ente Ospedaliero Galliera, Genova

Introduzione

Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) le linee guida raccomandano l'utilizzo della triplice terapia (terapia anticoagulante orale in aggiunta a duplice terapia antiaggregante) per un periodo variabile da 1 a 6 mesi in base al profilo di rischio (tromboembolico ed emorragico) del singolo paziente, riservando la possibilità di partire fin da subito con la duplice terapia antitrombotica nel paziente con rischio emorragico prevalente [1,2].

La triplice terapia si associa a una frequenza elevata di sanguinamenti maggiori; nel tentativo di ridurre il rischio emorragico senza incrementare il rischio trombotico, negli ultimi anni sono stati diversi gli studi che hanno indagato nuove strategie terapeutiche, tra le quali la più promettente sembra essere l'eliminazione dell'acido acetilsalicilico (ASA) dal regime standard e l'utilizzo di un singolo inibitore del P2Y12 in combinazione con un anticoagulante orale (duplice terapia).

Lo studio danese WOEST, condotto in quasi 600 pazienti sottoposti ad angioplastica, randomizzati alla

triplice terapia (warfarin + ASA + clopidogrel) o alla duplice terapia (warfarin + clopidogrel), ha mostrato come il *dual pathway* riduca drasticamente l'incidenza dei sanguinamenti senza incrementare gli eventi ischemici (morte, infarto, rivascolarizzazione, ictus e trombosi dello stent), *endpoint* secondario dello studio [3].

Lo studio PIONEER AF-PCI, che ha incluso circa 2000 pazienti con FA sottoposti ad angioplastica, trattati con un anticoagulante orale diretto (rivaroxaban) è uno studio esplorativo, nell'ambito del quale sono stati utilizzati dosaggi mai testati prima in ampie popolazioni, in modo randomizzato, nella FA: rivaroxaban 15 mg (ridotti a 10 mg in caso di disfunzione renale) in associazione a clopidogrel *versus* rivaroxaban 2,5 mg in aggiunta a duplice terapia antiaggregante (ASA + clopidogrel). La durata della duplice terapia antiaggregante era decisa e dichiarata dal clinico prima della randomizzazione in base al livello di rischio del paziente (a differenza dello studio RE-DUAL PCI, in cui la durata della terapia antiaggregante era pre-determinata in tutti i pazienti). I risultati dello studio hanno evidenziato che il *dual pathway* con rivaroxaban 15 mg riduce la frequenza di sanguinamenti che richiedono attenzione medica rispetto alla triplice terapia, senza incremento degli eventi ischemici [4].

Un altro importante studio che ha valutato i diversi regimi sopra citati è il RE-DUAL PCI, condotto dopo il PIONEER AF-PC; esso ha confrontato la triplice terapia (warfarin + clopidogrel + ASA) con la duplice terapia con dabigatran (110 mg/bid o 150 mg/bid) in associazione a clopidogrel o ticagrelor (consentito e utilizzato nel 10-12% dei casi) [5].

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Rolandi

e-mail: andrea.rolandi@galliera.it

Accettato: 10/07/2018 – Pubblicato online: 13/09/2018

© 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/

Il trial ha dato risultati positivi in termini di riduzione dei sanguinamenti: dabigatran in duplice terapia antitrombotica ha ridotto i sanguinamenti maggiori e clinicamente rilevanti [alla dose di 110 mg, la riduzione del rischio relativo (RRR) era del 48%, alla dose di 150 mg è stata del 28%] rispetto a warfarin in triplice terapia. A differenza dei trial WOEST e PIONEER, il RE-DUAL PCI era potenziato per dimostrare non solo la non inferiorità di dabigatran 110 mg e 150 mg in termini di sicurezza, ma anche la non inferiorità dei due dosaggi combinati con l'antiaggregante rispetto alla triplice terapia in termini di eventi trombotici o di mortalità o di rivascolarizzazione non pianificata (*endpoint* combinato) [5].

Situazione clinica iniziale

La paziente, 85 anni, affetta da ipertensione, pregressa sindrome coronarica acuta (SCA) con *stenting* della discendente anteriore (2013) e FA permanente in trattamento con dabigatran 110 mg bid dal 2015 (punteggio di rischio tromboembolico CHA₂DS₂-VAS_c = 5; punteggio di rischio emorragico HAS-BLED = 2), veniva ricoverata nel 2017 per

sincope con emiparesi facio-brachio-crutale associata a infarto miocardico (STEMI parete inferiore, asintomatico). Veniva impostato un trattamento con idarucizumab (avendo assunto l'ultima dose di dabigatran 3 ore prima). La TAC cerebrale risultava negativa per emorragia.

Veniva effettuata l'angiografia coronarica (accesso radiale) dopo pretrattamento con ASA ev + clopidogrel 600 mg per os: l'esame evidenziava un'occlusione acuta della coronaria destra prossimale, in un quadro di malattia tri-vasale (malattia diffusa della discendente anteriore e di un importante ramo marginale) [Figura 1].

Approccio terapeutico

La paziente veniva sottoposta a *stenting* della coronaria destra prossimale (CREATE 3 × 20 mm *polymer-free* DES).

Al follow-up post-procedura presentava condizioni cliniche soddisfacenti, ECG nella norma, funzione ventricolare sinistra normale, valvulopatia lieve, recupero neurologico precoce. Una TAC di controllo risultava negativa, escludendo complicanze neuro-

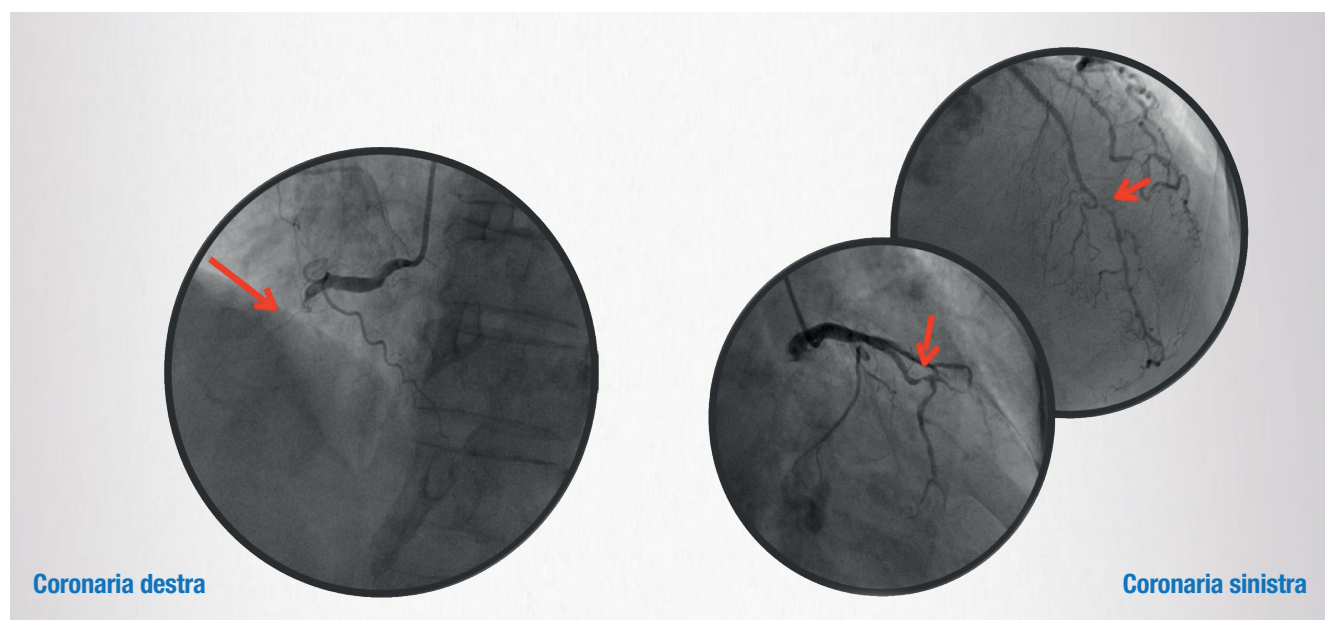


Figura 1. Esito dell'angiografia coronarica eseguita al ricovero.

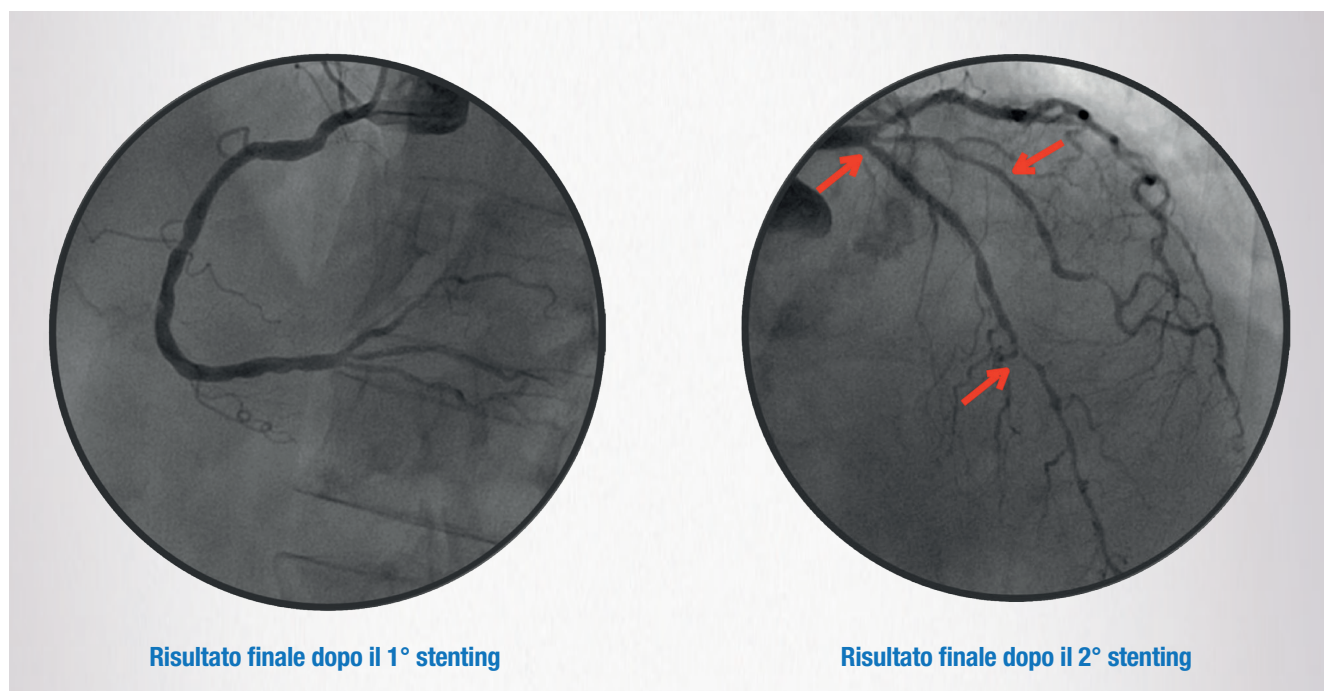


Figura 2. Esito dell'angiografia coronarica eseguita dopo il 1° e il 2° stenting.

logiche. Veniva impostata terapia con clopidogrel 75 mg, ASA 100 mg ed eparina a basso peso molecolare (LMWH) [dosaggio anticoagulante].

Al follow-up in 5^a giornata la paziente mostrava un'ottima ripresa dal punto di vista cardiologico e neurologico. La ripetizione della coronarografia con nitroderivato (per rivalutare la situazione dell'albero coronarico a distanza dall'evento acuto) rilevava un'ostruzione coronarica residua, che è stata trattata con inserimento di uno stent (2,5 × 20 mm *polymer-free* DES) solo sul tratto marginale, lasciando invariata la discendente anteriore (**Figura 2**).

La valutazione pre-dimissione evidenziava un rischio trombotico ed emorragico elevato ($CHA_2DS_2-VAS_C = 6$; HAS-BLED = 4). Secondo le linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) in vigore al momento (**Figura 3**) [1], si impostava una triplice terapia (warfarin + clopidogrel + ASA) per 1 mese, in previsione di passare alla duplice terapia con dabigatran 110 mg + clopidogrel per 12 mesi e quindi alla monoterapia con dabigatran.

Il controllo dopo 50 giorni evidenziava valori di *international normalized ratio* (INR) fuori range (2-2,5).

Al controllo dopo 6 mesi si confermava la triplice terapia (warfarin + clopidogrel + ASA) per diversa prescrizione da parte del medico cardiologo che ha effettuato visita cardiologica ambulatoriale.

Discussione

I risultati dello studio RE-DUAL PCI hanno dimostrato un netto beneficio della duplice terapia con entrambe le dosi di dabigatran testate, mostrando una riduzione dei sanguinamenti con dabigatran 110 mg e 150 mg + clopidogrel o ticagrelor a parità di eventi tromboembolici (**Figura 4**) [5].

Nonostante l'affidabilità dei risultati ottenuti, l'impiego della duplice terapia antitrombotica al posto della triplice non è ancora una strategia consolidata nella pratica clinica corrente: l'uso radicato di ASA e clopidogrel è legato principalmente al timore della trombosi dello stent.

È opinione comune tra i clinici che nel caso di un'angioplastica elettiva si possa ridurre al minimo la terapia antiaggregante, ma nel contesto acuto di una

Figura 3. Linee guida della *European Society of Cardiology (ESC)*: terapia antitrombotica dopo sindrome coronarica acuta (SCA) in pazienti con FA che richiedono un trattamento anti-coagulante (modificata da [1]). AO, anticoagulanti orali [antagonisti della vitamina K o nuovi anticoagulanti orali (NOAC)]; ASA, acido acetilsalicilico. a La duplice terapia con AO e ASA o clopidogrel deve essere considerata in pazienti selezionati, in particolare se non hanno uno stent o dopo un tempo prolungato dall'evento indice. b AO più un solo antiaggregante. c La duplice terapia con AO e un antiaggregante (ASA o clopidogrel) deve essere considerata in pazienti ad alto rischio di eventi coronarici.

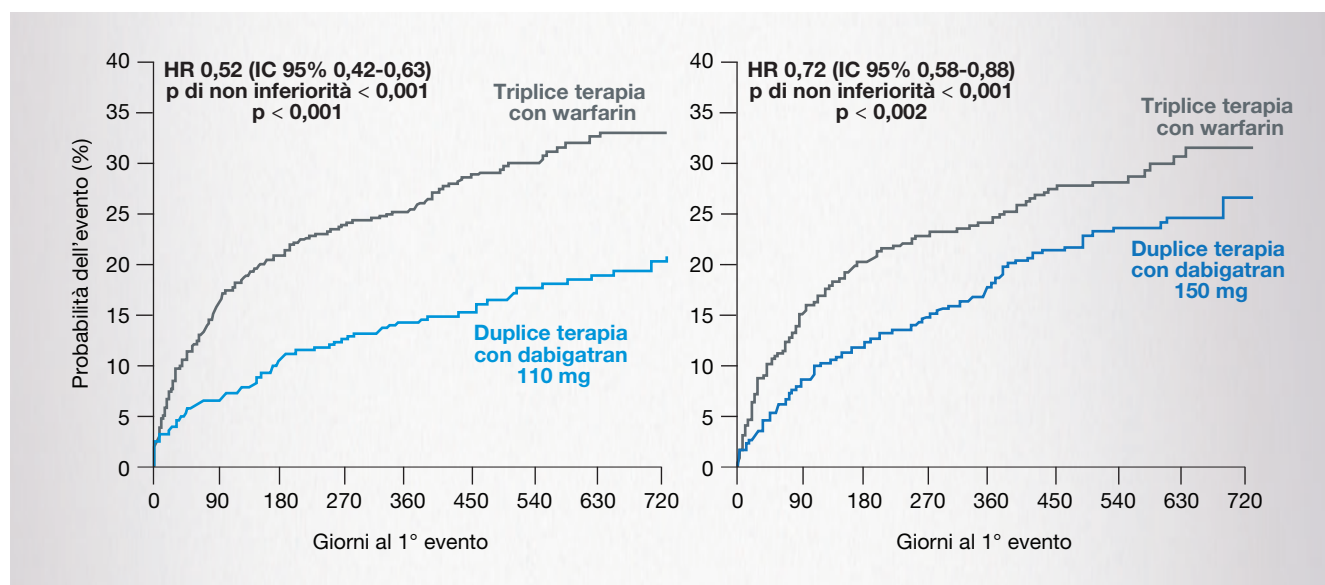
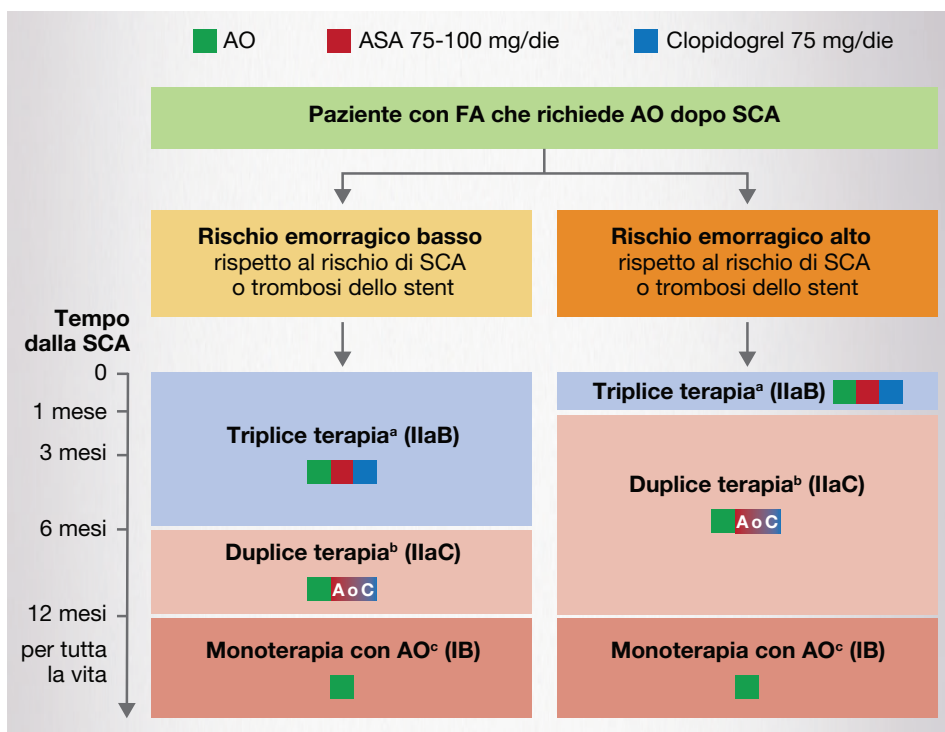


Figura 4. Risultati dello studio RE-DUAL PCI: endpoint primario (modificata da [5]).

SCA, in cui è necessario diminuire il rischio ischemico correlato non solo allo stent ma anche al rischio di recidiva infartuale, si ritiene che la triplice terapia assicuri una maggiore protezione nei primi mesi dopo la procedura.

In realtà, secondo i dati del registro danese relativi a 11.000 pazienti con FA in triplice terapia dopo angioplastica coronarica, i sanguinamenti si verificano più spesso nel primo mese (Figura 5) [6]. Da qui il vantaggio del *dual pathway*, che consente

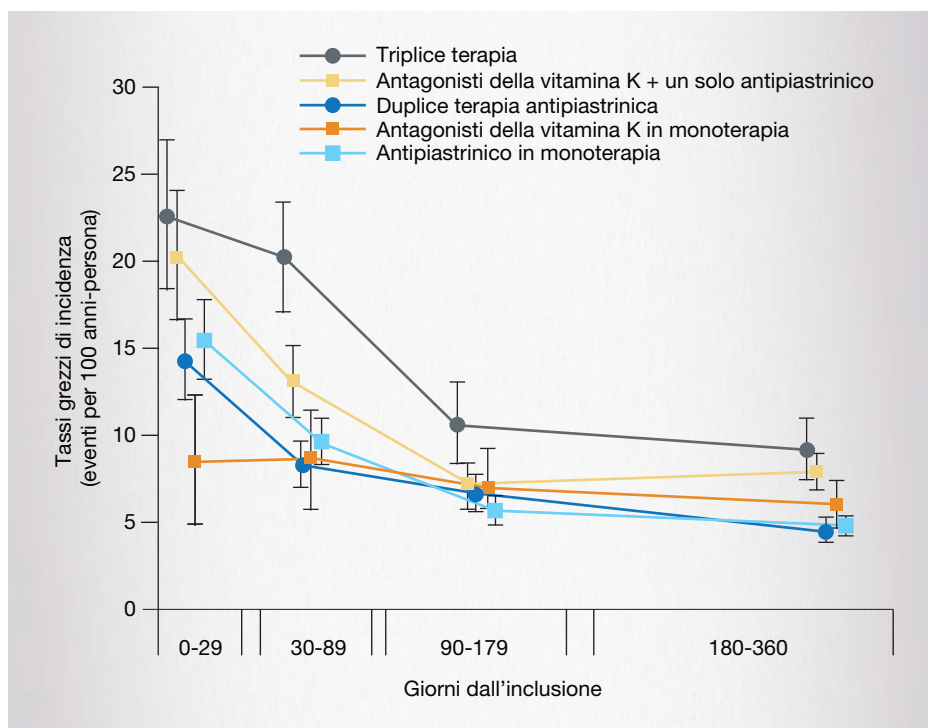


Figura 5. Incidenza di sanguinamenti (fatali e non fatali) in 11.000 pazienti con FA, sottoposti a diversi regimi di terapia antitrombotica dopo angioplastica coronarica (modificata da [6]).

di eliminare l'enorme rischio di sanguinamento associato ai primi mesi di terapia.

Conclusioni

I risultati dello studio RE-DUAL PCI dimostrano un netto beneficio della duplice terapia con entrambe le dosi di dabigatran testate, grazie al raggiungimento di un equilibrio tra il rischio di sanguinamento e quello di eventi tromboembolici, che deve esse-

re modulato in relazione al rischio trombotico ed emorragico del singolo paziente.

Nel paziente con FA, in cui il rischio di sanguinamento aumenta di 4 volte, l'adozione della duplice terapia anziché della triplice terapia immediatamente dopo l'evento acuto (secondo i dati del RE-DUAL PCI) o dopo 1 mese (secondo quanto ancora previsto dalle linee guida) può rivelarsi vantaggioso sul lungo periodo, garantendo un'adeguata protezione sia dagli eventi emorragici, sia dal rischio di trombosi dello stent.

Disclosure

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

Il dott. A. Rolandi dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
2. 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: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
3. 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.
4. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016 Dec 22;375(25):2423-34.
5. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377(16):1513-24.
6. 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 Sep 4;126(10):1185-93.