

# ANTICOAGULANTI ORALI NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SINDROME CORONARICA ACUTA CON O SENZA IMPIEGO DI STENT

*F. Muscente, R. De Caterina*

**Istituto di Cardiologia - Università degli Studi "G. d'Annunzio"  
di Chieti, Pescara.**

## **Abstract**

*I pazienti con fibrillazione atriale che hanno fattori di rischio per tromboembolismo necessitano di anticoagulazione cronica. Lo sviluppo di una sindrome coronarica acuta con o senza impianto di stent impone al momento attuale l'associazione di due farmaci antiplastrinici, aspirina ed un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>. L'associazione di un anticoagulante orale, aspirina e clopidogrel, nota come "triplice terapia", quando le due situazioni, fibrillazione atriale e recente sindrome coronarica acuta, coesistono, comporta un aumento significativo del rischio emorragico. I nuovi anticoagulanti orali hanno dimostrato un beneficio clinico netto rispetto ai tradizionali anti-vitamina K, e riducono notevolmente il rischio di emorragia intracranica. Essi potrebbero dunque offrire in tale situazione clinica vantaggi sul profilo della sicurezza e anche, per effetto indiretto della riduzione del rischio emorragico, potenziali vantaggi di efficacia. Per di più, nuovi regimi terapeutici stanno attualmente esplorando la possibilità di omettere uno dei due antiaggreganti piastrinici dal cocktail antitrombotico ora a tre farmaci, con sicuri vantaggi di sicurezza, ma ancora incerti risultati di efficacia. I dati ad oggi disponibili sono ancora scarsi e, in attesa dei risultati di nuovi trial, la maggior parte delle raccomandazioni è ancora guidata da un consenso di esperti. Tali raccomandazioni sono qui illustrate e discusse.*

La terapia antitrombotica ottimale per i pazienti con Fibrillazione Atriale (FA) e Sindrome Coronarica Acuta (SCA) sottoposti o meno a rivascolarizzazione è argomento complesso e controverso. Le Linee Guida di pratica clinica, basate su un consenso di esperti, in mancanza di forti evidenze derivanti dai trial clinici randomizzati, consigliano in generale una terapia individualiz-

zata che bilanci il rischio aterotrombotico, quello cardioembolico e quello emorragico di ciascun paziente.

La coesistenza di FA e di una recente SCA non è infrequente. Nei pazienti con FA l'incidenza di malattia coronarica è del 34%, e si stima che fino al 20% di tali pazienti necessitino a un certo punto della loro storia clinica di un intervento di rivascolarizzazione, di solito mediante angioplastica (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) con stent. Dopo PCI la doppia terapia antiplastrinica con aspirina e un inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> (DAPT) è risultata superiore sia alla terapia con sola aspirina, sia alla terapia con warfarin, sia alla terapia con warfarin più aspirina<sup>1,2</sup>, soprattutto nel prevenire la complicanza spesso fatale della trombosi dello stent. Sebbene la DAPT rappresenti il trattamento standard (standard of care) per un anno dopo SCA, nello studio Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W) essa si è dimostrata nettamente inferiore alla terapia anticoagulante con un Antagonista della Vitamina K (AVK) nella riduzione dell'ictus ischemico e del tromboembolismo sistemico<sup>3</sup>. L'anticoagulazione rimane pertanto il gold standard per la prevenzione del rischio tromboembolico nei pazienti con FA. La differenza nell'approccio antitrombotico alle due situazioni cliniche della SCA e della FA è riconducibile al differente meccanismo fisiopatologico che sottende una SCA e/o la trombosi da stent da una parte, e l'ictus ischemico tromboembolico da FA dall'altra: da una parte la trombosi da stent vede come momento patogenetico primario soprattutto l'attivazione della fase piastrinica dell'emostasi (emostasi primaria) per il contatto del sangue con le superfici estranee dello stent; dall'altra il cardioembolismo nella FA ha soprattutto come meccanismo responsabile l'attivazione da stasi della coagulazione. Nel soggetto in cui le due situazioni cliniche coesistono, l'associazione di una DAPT e di un'anticoagulazione è stata a lungo considerata assolutamente necessaria per fornire adeguata protezione aterotrombotica e tromboembolica. Tuttavia, quest'associazione è gravata da un notevole aumento delle emorragie maggiori, stimate al 7%/anno<sup>4</sup>. In questa breve revisione analizzeremo nuove possibilità di trattamento emerse di recente, e soprattutto il ruolo dei nuovi anticoagulanti orali (anticoagulanti orali non-anti vitamina K, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC, NAO) quando coesistano le indicazioni alla DAPT e all'anticoagulazione orale. Ci chiederemo anche se in tali situazioni cliniche l'impianto di uno stent coronarico condizioni davvero la necessità di una triplice terapia con due farmaci antiplastrinici e anticoagulanti orali e se, in tal senso, i NAO possano offrire nuove vantaggiose possibilità.

### **Sindrome coronarica acuta e fibrillazione atriale**

Rispetto alla cardiopatia ischemica stabile, una SCA comporta un rischio intrinseco aggiuntivo di eventi ischemici ricorrenti e di morte cardiovascolare. Ad oggi, nonostante il meglio delle terapie disponibili, il rischio residuo di ricorrenza di infarto, ictus e morte rimane di circa il 10% nel primo anno. L'impianto di stent coronarico durante angioplastica, intervento ritenuto il metodo migliore per una ricanalizzazione coronarica nella fase iperacuta di una SCA, configura una situazione di particolare rischio trombotico, legato al rischio di trombosi dello stent. Questo comporta fino al 70% di incidenza di infarto mio-

cardico e fino al 20% di morte, a seconda di numerosi fattori tra cui sede d'impianto, dimensioni del vaso, lunghezza e tipologia dello stent, tecnica di gonfiaggio, e contesto clinico. Nella ricorrenza contemporanea di FA e SCA con o senza impianto di stent, il documento di consenso europeo del 2014<sup>5</sup> indica l'opportunità di una triplice terapia con OAC, aspirina e clopidogrel per un periodo compreso da 1 a 6 mesi a seconda della stima del rischio emorragico (rispettivamente HAS-BLED  $\geq 3$  o  $\leq 2$ ; classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C). Il successivo documento di consenso dell'European Heart Rhythm Association (EHRA)<sup>6</sup>, una versione aggiornata, ma indipendente, del documento del 2014 sull'uso dei NAO, semplifica l'algoritmo decisionale: indipendentemente dall'impianto di stent nel paziente con FA e SCA, la triplice terapia con vecchi o nuovi anticoagulanti orali è indicata per i primi sei mesi dall'evento. Vengono tuttavia indicati quei fattori che, oltre alla stima del rischio emorragico, possono indurre a protrarre o a ridurre la durata della triplice terapia. In particolar modo, si consiglia di prolungare la triplice terapia in presenza di alto rischio atero-trombotico, come un punteggio di rischio GRACE  $\geq 118$ , infarto miocardico ricorrente, impianto di stent su tronco comune, discendente anteriore prossimale e biforcazioni prossimali, e impiego di stent medicati (Drug Eluting Stent, DES) di prima generazione<sup>6</sup>.

Nei soggetti in terapia anticoagulante per FA e anamnesi positiva di trombotosi da stent c'è stato sino ad ora consenso nel ritenere che la necessità di un'adeguata protezione antitrombotica con DAPT e OAC pesi di più del rischio emorragico associato a tale trattamento. In tale contesto clinico la tripla terapia antitrombotica andrebbe mantenuta per un periodo di tempo più lungo rispetto a quello generalmente indicato<sup>5,6</sup>. A differenza dei due documenti di consenso precedentemente menzionati, le Linee Guida ESC sulle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) del 2015<sup>7</sup> e quelle sulla FA del 2016<sup>8</sup> distinguono differenti percorsi terapeutici per la gestione antitrombotica del paziente fibrillante con SCA, a seconda che venga gestito con intervento di PCI o sia candidato a terapia conservativa. Sebbene queste Linee Guida siano sostanzialmente concordi con i precedenti documenti di consenso per ciò che riguarda la gestione antitrombotica nel soggetto che necessita di terapia anticoagulante e sviluppa SCA con impianto di stent, esse indicano per il paziente con SCA senza intervento di rivascularizzazione percutanea, l'associazione di anticoagulante orale e singolo agente antiplastrinico (aspirina o clopidogrel) sin dall'evento acuto (IIa, livello di evidenza C)<sup>7,8</sup>. C'è poi sostanziale accordo tra Linee Guida e documenti di consenso nel proseguire con un anticoagulante (AVK o NAO) e singolo antiplastrinico fino al dodicesimo mese dalla SCA mentre, dopo l'anno, si raccomanda la prosecuzione della monoterapia con anticoagulante orale. L'unica raccomandazione di grado I (Livello di evidenza B) in tale contesto è proprio la prosecuzione della terapia con solo anticoagulante orale oltre il dodicesimo mese dall'evento acuto. Nella prevenzione secondaria post-ischemica, infatti, il warfarin è risultato superiore ad aspirina<sup>9</sup>, e l'associazione di warfarin con aspirina non fornisce apparentemente, rispetto alle stesse intensità di anticoagulazione con warfarin, maggiore protezione, ma aumenta il rischio di sanguinamento. Tutti i documenti di consenso sopra menzionati<sup>5-8</sup> contemplano il solo clopidogrel come inibitore del P2Y<sub>12</sub> da utilizzare, a causa del più alto rischio emorragico che accompagna l'uso di inibitori più potenti quali prasugrel o ticagrelor.

## Empirismo o “Evidence-based Medicine”?

Le raccomandazioni di classe IIa dei documenti di consenso e delle Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica 2014, SCA-NSTE del 2015<sup>7</sup> e FA del 2016<sup>8</sup> sono tutte date con livello di evidenza C, ossia derivanti da opinioni di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi e/o registri. Se è vero che non c'è un singolo trial a favore della triplice terapia, l'efficacia di una strategia con anticoagulante orale e singolo antiplateletico necessita ancora di conferme anche in pazienti selezionati, come quelli senza impianto di stent o quelli a minor rischio aterotrombotico<sup>10</sup>. Questo avviene nonostante in un'analisi del registro nazionale danese, nel confronto tra duplice e triplice terapia, non emergesse alcuna differenza statisticamente significativa relativamente a incidenza di infarto miocardico e morte coronarica. A 90 giorni, gli eventi emorragici erano tuttavia più frequenti con la triplice terapia rispetto alla duplice (Hazard Ratio, HR 1.47; intervalli di confidenza al 95%, 95% CI, 1.04, 2.08), sebbene ad un anno tale differenza non si confermasse essere statisticamente significativa (HR 1.36; 95% CI 0.95, 1.95). Per le emorragie maggiori, inoltre, non si evidenziava differenza significativa nel braccio anticoagulante orale più clopidogrel rispetto a quello anticoagulante orale, clopidogrel e aspirina, che in assoluto presentava l'incidenza maggiore di tale complicazione<sup>11</sup>.

L'omissione dallo schema di una triplice terapia di uno dei due agenti antiaggreganti è stata successivamente indagata in studi non sufficientemente ampi per giudicarne l'efficacia in assoluto, ma che hanno riscosso discreto entusiasmo e popolarità. Sulla base essenzialmente di “opinioni”, la componente di gran lunga più spesso omessa dal “cocktail” antitrombotico è stata quella dell'aspirina. Mantenendo dunque i soli clopidogrel e AVK, tale combinazione è stata quindi valutata nel trial What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulant and coronary Stenting (WOEST)<sup>12</sup>. Circa 570 pazienti già anticoagulati, e che si sottoponevano a PCI, sia stabili che per una SCA, erano randomizzati a ricevere una terapia di AVK e clopidogrel oppure triplice terapia con AVK, clopidogrel e aspirina. Dopo un anno di follow-up lo studio evidenziava che il braccio clopidogrel + AVK era associato ad un tasso di sanguinamenti significativamente più basso (19.4% contro 44.4%,  $P < 0.0001$ , cosa non sorprendente), ma anche senza alcun aumento delle complicanze trombotiche rispetto alla triplice terapia, e addirittura con una riduzione dell'endpoint ischemico di efficacia<sup>12</sup>. A mitigare conclusioni entusiastiche circa la completa accettabilità dei risultati del WOEST valgono alcune considerazioni importanti<sup>13</sup>:

- a) la maggiore sicurezza della duplice terapia rispetto alla triplice derivava principalmente da una riduzione dei sanguinamenti, Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) minimi e minori, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO), lievi/moderati e Bleeding Academic Research Consortium (BARC) 1/2/3a. Non vi erano invece differenze significative nell'incidenza dei sanguinamenti TIMI maggiori, GUSTO severi e BARC 3b/3c<sup>12,13</sup>;
- b) la riduzione dell'endpoint di efficacia, un composito di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione del vaso target, trombosi dello stent e ictus cerebrovascolare (31 eventi nel gruppo con clopidogrel e OAC (11.1%) contro 50 eventi (17.6%) nel gruppo in triplice terapia; HR 0.60, 95% CI

0.38, 0.94,  $P=0.025$ ), appare guidato da una riduzione della morte per tutte le cause (HR 0.39; 95% CI 0.16, 0.93;  $P=0.027$ ), a sua volta principalmente dovuto a una riduzione delle morti non cardiovascolari, riduzione possibilmente dovuta all'effetto del caso, a meno che non venga ascritto a effetti indiretti e remoti della riduzione dei sanguinamenti;

- c) solo una minoranza dei pazienti inclusi nel WOEST aveva una SCA, e la maggior parte di essi era sottoposta a impianto di stent in un contesto elettivo. Non da meno la duplice terapia veniva confrontata in questi pazienti con un periodo di triplice terapia ingiustificatamente prolungato (12 mesi anche in pazienti con PCI elettiva).

La riduzione dei sanguinamenti minori con la duplice terapia adottata del WOEST non sarebbe comunque un dato del tutto trascurabile, in quanto i sanguinamenti minori presentano comunque una non trascurabile rilevanza prognostica, per quanto prevalentemente indiretta, legata all'aumento possibile degli eventi ischemici conseguenti alla sospensione dei trattamenti. I dati sarebbero anche consistenti con quelli del registro nazionale danese, in cui la combinazione di AVK e clopidogrel, su 12.165 pazienti con FA ospedalizzati per SCA o per procedura di PCI, non ha determinato un aumentato rischio di eventi coronarici ricorrenti (HR: 0.69, 95% CI 0.48,1.00) rispetto alla triplice terapia (18.5%)<sup>14</sup>. Anche il registro AVIATOR, che ha incluso 859 pazienti con SCA e FA, ha evidenziato minori eventi emorragici nei pazienti che non assumevano aspirina, con nessuna differenza negli endpoint ischemici rispetto alla triplice terapia<sup>15</sup>.

### **Impianto di stent: impatto sul rischio trombotico**

Da un punto di vista fisiopatologico è verosimile che sia la presenza che il tipo di stent possano condizionare criticamente la reale necessità e la durata della DAPT in associazione all'anticoagulante orale. Dopo impianto elettivo di stent tradizionali non medicati (Bare Metal Stent, BMS) le attuali Linee Guida raccomandano una DAPT di almeno 4 settimane, tempo necessario all'endotelizzazione delle maglie metalliche dello stent. Per quanto riguarda gli stent medicati (Drug-Eluting Stent, DES), quelli di vecchia generazione prevedevano invece una raccomandazione di almeno 3 mesi di DAPT nel caso di impianto di uno stent a rilascio di un limus (inibitore di mammalian target of rapamycin mTOR), e da 6 mesi fino a un anno nel caso di impianto di un DES a rilascio di paclitaxel. Dati recenti indicano tuttavia che con i DES di ultima generazione estendere la durata della DAPT può essere di minor beneficio che con i DES di prima o seconda generazione<sup>16,17</sup>. Sebbene quindi la durata complessiva della DAPT dopo PCI con i più nuovi DES sia ancora in corso di discussione, alcuni di questi stent hanno già ottenuto l'approvazione clinica, in condizioni di PCI elettiva - fuori dal contesto di una SCA - per soli tre mesi di DAPT. Tali considerazioni hanno limitato e tutt'ora limitano l'impiego di DES di prima e seconda generazione nel paziente che necessita di terapia anticoagulante orale. Tuttavia le raccomandazioni sul tipo di stent sono ancora difficili in assenza di dati conclusivi. Recenti dati indicano che il rischio di trombosi da stent nel primo anno dopo l'impianto appare simile con DES di nuova generazione e BMS<sup>18</sup>, così come simile appare l'incidenza di eventi avversi nei pazienti che hanno interrotto la DAPT<sup>19</sup>. Dati retrospettivi dallo stu-

dio Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome (ATLAS-ACS 2) evidenziano una simile incidenza di eventi ischemici e di morte per tutte le cause nei pazienti anticoagulati sottoposti a PCI con BMS o DES; l'impianto del DES tuttavia era associato con un significativo aumento del rischio di eventi emorragici maggiori durante il follow-up<sup>20</sup>.

Le ultime Linee Guida ESC sulla rivascularizzazione miocardica raccomandano di preferire DES di nuova generazione ai BMS nei pazienti a basso rischio di sanguinamento (HAS-BLED score  $\leq 2$ ), mentre tra i pazienti ad alto rischio emorragico (HAS-BLED  $>3$ ) la scelta tra BMS e DES di nuova generazione necessita di decisioni su base individuale. Lo studio Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulant after drug-eluting stent implantation (ISAR-TRIPLE)<sup>21</sup> ha confrontato 6 mesi rispetto a 6 settimane di associazione tra DAPT e AVK in 614 pazienti anticoagulati che si sottoponevano a PCI con impianto di DES. L'endpoint primario, composito di morte, infarto miocardico, trombosi definita di stent, ictus o sanguinamenti maggiori, non mostrava differenze significative tra i due bracci di trattamento. Non c'era inoltre alcuna differenza significativa per l'endpoint ischemico combinato di morte cardiaca, infarto miocardico, trombosi da stent e ictus ischemico né per l'endpoint secondario relativo ai sanguinamenti maggiori secondo la classificazione TIMI. Pertanto, relativamente al beneficio clinico netto, 6 settimane di triplice terapia non sono superiori a 6 mesi, e ciò sottolinea ancora una volta la necessità di una scelta individualizzata, soppesando il rischio ischemico e quello emorragico di ciascun paziente<sup>21</sup>. Se ad oggi, dunque, per la maggior parte dei pazienti si raccomanda di proseguire con una triplice terapia di 3-6 mesi anche in base al tipo di stent, resta comunque da chiarire se un più breve periodo di triplice terapia sia altrettanto efficace e sicuro, in particolar modo per i DES a limus di terza generazione<sup>22</sup>. Dunque i dati più recenti con stent di nuova generazione ridimensionano molto il pericolo di trombosi da stent come elemento decisivo per mantenere a lungo una DAPT. In una situazione ad alto rischio emorragico per la necessità di dover aggiungere un OAC quando coesista FA, è il rischio aterotrombotico legato alla SCA, piuttosto che quello della trombosi da stent, a rendere oggi opportuno almeno un certo periodo di triplice terapia.

### **Tripla terapia con un NAO invece che con un AVK: il miglior beneficio clinico netto probabile attuale?**

Il beneficio clinico netto dei NAO è ormai ben noto, con efficacia almeno pari agli AVK e un miglior profilo di sicurezza, soprattutto relativamente ai più bassi tassi di emorragia intracranica. L'impiego dei NAO in alternativa agli AVK nell'ambito della triplice terapia potrebbe quindi fornire adeguata protezione anti-ischemica e anti-trombotica con un rischio emorragico ridotto, soprattutto con un rischio ridotto di emorragia intracranica. Sebbene dati di confronto diretto tra NAO e AVK nei pazienti in FA che si sottopongono a PCI non siano disponibili, alcune raccomandazioni possono essere fatte principalmente sulla base di analisi post-hoc. Dati sulla triplice terapia sono disponibili solo per lo studio Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy (RE-LY)<sup>23</sup>, in cui l'uso aggiuntivo di singola o doppia terapia antiplastrinica non ha modificato il profilo di efficacia e sicurezza dei due dosag-

gi di dabigatran rispetto al warfarin. In un'analisi post-hoc dell'Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)<sup>24</sup> si conferma il beneficio clinico netto di apixaban rispetto al warfarin indipendentemente dall'uso concomitante di aspirina. Anche nell'Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF)<sup>25</sup> di confronto tra warfarin ed edoxaban, le misure relative di esito non sono state modificate dalla concomitante somministrazione di aspirina<sup>26</sup>.

I NAO, inoltre, sono stati testati in combinazione alla DAPT nell'ambito della prevenzione secondaria post-ischemica. In tale condizione, dabigatran<sup>27</sup> e apixaban<sup>28</sup> sono stati somministrati alle stesse dosi risultate efficaci nei pazienti con FA evidenziando, nei rispettivi trial, un eccesso di eventi emorragici senza alcun chiaro beneficio anti-ischemico. Al contrario, nei pazienti con SCA già in DAPT il rivaroxaban, somministrato a dosi più basse rispetto a quelle impiegate nella FA [rispettivamente 2.5 mg bis in die (BID) e 5 mg BID piuttosto che 20/15 mg in monosomministrazione] ha evidenziato una riduzione dell'1.8% della mortalità da tutte le cause e un addizionale effetto protettivo sulla trombosi da stent<sup>20,29</sup>.

Sulla base di queste indicazioni sembrerebbero pertanto aperte due principali strade da esplorare: da una parte valutare l'efficacia e la sicurezza di una strategia "simil-ATLAS-ACS", e cioè l'associazione di una bassa dose di NAO assieme alla DAPT, valutando se questa possa essere efficace anche nella prevenzione del tromboembolismo da FA oltre che dell'aterotrombosi da SCA; dall'altra valutare l'efficacia di una strategia "simil-WOEST", ossia se l'associazione di NAO e singolo antiplastrinico possa fornire una potenza antitrombotica sufficiente da prevenire sia gli esiti ischemici, tra cui la trombosi da stent, che quello tromboembolico, con sicuro vantaggio significativo in termini di sicurezza. Queste due strategie sono state recentemente testate nello studio An 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 (PIONEER-AF) con rivaroxaban<sup>30</sup>. Entrambi i regimi antitrombotici innovativi nel trial, rivaroxaban 15 mg una volta al giorno più clopidogrel e rivaroxaban 2.5 mg BID più aspirina e clopidogrel, sono stati associati a minori sanguinamenti rispetto alla classica triplice terapia con warfarin, aspirina e clopidogrel, senza un'apparente perdita di efficacia. Nello specifico, però, le dimensioni della popolazione studiata nei singoli bracci di trattamento non garantiscono una potenza statistica sufficiente per essere dirimenti sulla loro efficacia relativa.

L'osservazione che l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (Major Adverse Cardiac Events, MACE) quali morte cardiovascolare, infarto e ictus sia risultata confrontabile nei 3 gruppi di trattamento non può essere considerata conclusiva. Analoga incertezza circonda poi l'incidenza di trombosi da stent, peraltro assai limitata (<1% in ciascun braccio di trattamento), e risultata anch'essa confrontabile nei 3 gruppi (tab. I). Rimane dunque ancora incerto se questi nuovi regimi rappresenteranno realmente i nuovi standard di trattamento: né dunque PIONEER-AF di recente pubblicato<sup>30</sup>, né – verosimilmente – alcuno degli altri trial tuttora in corso, con dabigatran, apixaban, o edoxaban<sup>26,29</sup> per due rassegne recenti comprensive sull'argomento, hanno ancora dimensioni sufficienti a dare complete rassicurazioni circa l'efficacia.

## Conclusioni

L'introduzione dei NAO offre senza dubbio nuove e molteplici possibilità di combinazione con gli antiplastrinici anche in situazioni cosiddette "difficili". L'impiego dei NAO nel contesto di una triplice terapia dovrebbe garantire un maggior profilo di sicurezza rispetto ai tradizionali AVK. Inoltre, con i DES di più nuova generazione, la trombosi da stent è un evento raro, limitato per lo più al periodo dell'immediato (primo mese) post-impianto. Rivaroxaban rappresenta ad oggi l'unico NAO che dispone di dati oggettivi derivati da uno studio prospettico randomizzato in questa popolazione. Sebbene i risvolti clinici del PIONEER-AF rimangano ancora incerti, il trattamento con rivaroxaban 15 mg e clopidogrel può oggi essere ragionevolmente proposto alla maggior parte dei pazienti con SCA e FA, specialmente se a rischio di eventi cardiaci avversi e trombosi da stent non particolarmente elevato. Alternative pure proponibili sono tuttavia, più affini alle raccomandazioni "classiche", una triplice combinazione di rivaroxaban 15 mg – o anche 20 mg – e DAPT, non studiata nel PIONEER AF, o la combinazione di altri NAO risultati meno gravati da rischio emorragico rispetto al warfarin, con la DAPT: tali sarebbero il regime di 110 mg BID di dabigatran testato nel RE-LY <sup>23</sup>; il regime di 5 mg BID di apixaban testato nell'ARISTOTLE <sup>24</sup>; e il regime di 30 mg/die di edoxaban in monosomministrazione testato nell'ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>25</sup>.

L'auspicio rimane che gli studi ancora in corso, quali il trial Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (RE-DUAL PCI) con dabigatran <sup>31</sup>, l'Apixaban Versus Warfarin in Patients with AF and ACS or PCI (AUGUSTUS) <sup>32</sup> con apixaban (tab. I), o un trial analogo annunciato con edoxaban, possano completare il panorama sui possibili regimi di trattamento nonché sui profili ottimali di associazione tra anticoagulanti (soprattutto oggi NAO) e antiaggreganti (vecchi e nuovi inibitori del P2Y<sub>12</sub>) in pazienti con SCA e FA.

Tabella I - Trial con anticoagulanti orali (AVK o NAO) in pazienti con FA che si sottopongono a PCI.

Obiettivo	Popolazione	Numero pazienti	Disegno	Gruppi di trattamento	Endpoint primario	Endpoint secondario	Stato	Risultati
PIONEER-AF PCI <sup>30</sup>	<p>Scurezza di 2 regimi di rivaroxaban rispetto ad AVK dopo PCI con impianto di stent in pazienti con FA non valvolare</p> <p>Pazienti con FA parossistica, persistente o permanente che si sottopongono a PCI con impianto di stent</p>	2.124	Randomizzato, in aperto, fase 3 1:1:1	<p>1) Rivaroxaban 15 mg OD + inibitore del P2Y<sub>12</sub>;</p> <p>2) Rivaroxaban 2.5 mg BID + DAPT (durata sanguinamenti che ri- 1, 6 o 12 mesi) a seguire chiedono attenzione medica</p> <p>ASA 75-100 mg; 3) AVK (INR 2-3) + DAPT (durata DAPT 1, 6 o 12 mesi) a seguire AVK + ASA 75-100 mg OD</p>	<p><i>Di efficacia:</i> composto di sanguinamenti TIMI maggiori, TIMI minori e infarto miocardico o ic- tus</p> <p><i>Di efficacia:</i> morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico o ic- tus</p>	Terminato	<p><i>Endpoint primario:</i> 16.8% gruppo 1; 18% gruppo 2; 26.7% gruppo 3</p> <p><i>Endpoint secondario:</i> 6.5% gruppo 1; 5.6% gruppo 2; 6.0% gruppo 3</p>	
RE-DUAL PCI <sup>31</sup>	<p>Efficacia e sicurezza di due terapie con dabigatran e inibitore del P2Y<sub>12</sub> rispetto a tripla terapia con warfarin ASA e inibi- tori del P2Y<sub>12</sub></p> <p>Pazienti con FA non valvolare che si sottopongono a PCI con stenting</p>	8.520	Probe, fase 3 1:1:1	<p>1) Dabigatran 150 mg BID + inibitore del P2Y<sub>12</sub>;</p> <p>2) Dabigatran 110 mg BID + inibitore del P2Y<sub>12</sub>;</p> <p>3) Warfarin (INR 2-3) + inibitore P2Y<sub>12</sub> + ASA</p>	<p><i>Di efficacia:</i> composto di morte, infarto mio- cardico, ictus o emboli- smo sistemico. <i>Di sicu- rezza:</i> tempo al primo evento emorragico maggiore secondo ISTH</p>	In corso	Non disponibili	
AUGUSTUS <sup>32</sup>	<p>Scurezza di apixaban versus AVK e ASA versus placebo in pa- zienti con FA non valvolare che si sot- topongono a PCI</p> <p>Pazienti con FA non valvolare che si sono sottoposti a PCI con stent nelle precedenti 2 settimane in cui la terapia antiplastrica è pianificata per 1-6 me- si</p>	4.600	Fattoriale 2x2, fase 4	<p>1) Apixaban + inibitore del P2Y<sub>12</sub>; 1a) Apixaban + inibitore del P2Y<sub>12</sub> + ASA 81 mg; 1b) Apixaban + inibitore del P2Y<sub>12</sub> + pla- cebo; 2) AVK + inibitore del P2Y<sub>12</sub>; 2a) AVK + ini- bitore del P2Y<sub>12</sub> + ASA 81 mg; 2b) AVK + inibi- tore del P2Y<sub>12</sub> + placebo</p>	<p><i>Di sicurezza:</i> relativamen- te al composto di ISTH maggiori o sag- guinamenti non mag- giori, clinicamente rile- vanti: 1) apixaban è non inferiore ad AVK; 2) anticoagulante + singolo antiplastrico è superiore all'anticoagu- lante + DAPT</p> <p><i>Di efficacia:</i> composto di morte, ictus, infarto miocardico, trombo- si da stent e rivascolariz- zazione urgente</p>	In corso	Non disponibili	

Legenda: AVK: Anti-Vitamina K; NAO: Nuovi Anticoagulanti Orali; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; FA: Fibrillazione Atriale; PZ: Pazienti; ASA: Acido AcetilSalicilico; BID: Bis In Die; OD: Once Daily; INR International Normalized Ratio; PROBE: Prospective, Randomized, Open-label, with Blinded Endpoints; TIMI: Thrombolysis in Myo- cardial Infarction; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; DAPT: Double AntiPlatelet Therapy.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al.* Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98:1597-603
- 2) *Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al.* A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71
- 3) *Connolly S, Pogue J, Hart R, 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
- 4) *Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al.* Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147:463-7
- 5) *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 (APHS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155-79.
- 6) *Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.* Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17:1467-507
- 7) *Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:267-315
- 8) *Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37:2893-2962
- 9) *Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-74
- 10) *Moser M, Olivier CB, Bode C.* Triple antithrombotic therapy in cardiac patients: more questions than answers. *Eur Heart J* 2014; 35:216-23
- 11) *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
- 12) *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
- 13) *Rubboli A, De Caterina R.* The WOEST study: Critical considerations and applicability. *Cor et Vasa* 2014; 2014:e254-e8
- 14) *Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al.* Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention.

- J Am Coll Cardiol 2013; 62:981-9
- 15) *Mennuni MG, Halperin JL, Bansilal S, et al.* Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol* 2015; 116:37-42
  - 16) *Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al.* Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33:3078-87
  - 17) *Valgimigli M, Park SJ, Kim HS, et al.* Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013; 168:2579-87
  - 18) *Mehran R, Baber U, Steg PG, et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382:1714-22
  - 19) *Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al.* Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013; 310:1462-72
  - 20) *Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19
  - 21) *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
  - 22) *Windecker S, Kolh P, et al.* The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35:2541-619
  - 23) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
  - 24) *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92
  - 25) *Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-104
  - 26) *De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al.* Oral anticoagulants in coronary heart disease (Section IV). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2016; 115:685-711
  - 27) *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
  - 28) *Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365:699-708
  - 29) *De Caterina R, Goto S.* Targeting thrombin long-term after an acute coronary syndrome: Opportunities and challenges. *Vascul Pharmacol* 2016; 81:1-14
  - 30) *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; 375:2423-34
  - 31) *Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, et al.* Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin Cardiol* 2016; 39:555-64
  - 32) *Bristol-Myers Squibb.* Study Apixaban to Vitamin K Antagonist for the Prevention of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation and Acute Coronary Intervention. (Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400> Accessed March 6, 2016)