



Tommaso Cipolla
Responsabile dell'U.O.C. di Cardiologia della Fondazione G. Giglio di Cefalù

La terapia della fibrillazione atriale nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta.

La concomitanza di sindrome coronarica acuta e fibrillazione atriale è frequente ed ha un grave impatto sulla sopravvivenza. Purtroppo ognuna delle due patologie richiede una terapia specifica e, quando sono presenti contemporaneamente, si deve ricorrere ad associazioni di farmaci che incrementano il rischio emorragico. I dati del registro nazionale danese dimostrano che la terapia triplice (AVK + ASA + Clopidogrel) aumenta il rischio emorragico di quasi quattro volte rispetto all'AVK (antagonista della vitamina K) in monoterapia (***Bibliografia 1: Registro Danese - J Am Heart Assoc 2014***).

L'introduzione dei nuovi inibitori del recettore P2Y12 e dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) ha complicato la scelta terapeutica e ne ha reso più incerta l'efficacia, perché in teoria sarebbero possibili decine di nuove associazioni poco o per nulla studiate: in questo ambito gli scenari clinici del mondo reale possono essere molto diversi da quelli dei trial.

Schematicamente allo stato attuale possiamo ipotizzare queste tipologie di associazioni orali:

- a) terapia antiplastrinica doppia (DAPT) "classica": ASA + Clopidogrel;
- b) terapia triplice (TT) "classica": AVK + ASA + Clopidogrel;
- c) duplice terapia (DT) "classica": AVK + ASA oppure AVK + Clopidogrel;
- d) nuove associazioni comprendenti i nuovi antiplastrinici o i nuovi anticoagulanti orali (NAO):
 - a. DT: AVK + Ticagrelor/Prasugrel;
 - b. DT: NAO + ASA o Clopidogrel (l'associazione di NAO con ticagrelor/prasugrel non è consentita);
 - c. TT: AVK + ASA + Ticagrelor/Prasugrel;
 - d. TT: NAO + ASA + Clopidogrel (l'associazione di NAO con ticagrelor/prasugrel non è consentita).

Non sono oggetto di questa trattazione la chiusura dell'auricola e l'ablazione del substrato aritmico della fibrillazione, ma ricordiamo che queste opzioni terapeutiche vanno prese in considerazione proprio per evitare l'alto rischio emorragico derivante da queste terapie.

Sfatiamo subito il convincimento errato che in caso di terapia triplice possa essere vantaggioso usare l'eparina al posto dell'AVK. Non è così, come dimostra lo studio AFCAS (**Bibliografia 2: Registro AFCAS study, Int. J. Cardiol., 2015**), in cui questa associazione, rispetto alla TT, non solo raddoppiava i sanguinamenti ma anche le complicanze cardiovascolari e cerebrali.

Un'alternativa alla triplice terapia potrebbe essere l'associazione di AVK e clopidogrel. In effetti questa associazione, studiata retrospettivamente nel registro danese, ha mostrato un trend favorevole su tutti gli end-point, sia ischemici che emorragici, in confronto a tutte le altre, compresa la terapia triplice (**Bibliografia 3: Lamberts et al., JACC 2013**).

Anche nel trial WOEST (confronto tra la TT e la DT con AVK+Clopidogrel) si dimostra che la duplice terapia con AVK + clopidogrel è significativamente migliore della triplice terapia (AVK + ASA + clopidogrel), non solamente per quanto riguarda i sanguinamenti (come già dimostrato da tutti gli studi precedenti) ma anche sull'end-point secondario di eventi ischemici/trombotici (**Bibliografia 3: WOEST study, Lancet 2013**), e questa è la grande novità apportata dallo studio. Purtroppo il campione studiato è troppo piccolo per potere dare indicazioni definitive.

La problematica si è complicata dopo l'introduzione dei nuovi inibitori del recettore P2Y12, più efficaci del clopidogrel nella riduzione degli eventi ischemici dopo sindromi coronariche acute, ma responsabili di un significativo incremento dei sanguinamenti.

Il razionale dell'uso di antiplastrinici più potenti si fonda sulla consapevolezza che l'incidenza di eventi dopo un infarto continua a rimanere molto elevata non solo nel primo anno ma, specie dopo NSTEMI e dopo infarto con BBSn, anche fino a 4 anni dall'evento acuto (**Bibliografia 4: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405406/figure/Fig1/>**).

E' possibile dunque una triplice terapia comprendente un nuovo inibitore del P2Y12 al posto del clopidogrel? La risposta, allo stato attuale, è NO, non solo perché tali farmaci non sono mai stati studiati in associazione a terapia anticoagulante, ma anche in base ai risultati di un recente studio (**Bibliografia 5: Sarafoff et al., JACC 2013**), in cui si dimostra che il Prasugrel all'interno di una triplice è molto svantaggioso sui sanguinamenti, senza alcun beneficio sugli eventi ischemici.

Più promettente l'associazione di ticagrelor in duplice terapia, come ci suggerisce un piccolo studio prospettico in cui l'associazione di ticagrelor + AVK diede risultati di efficacia e di sicurezza del tutto sovrapponibili a quelli della terapia triplice classica (**Bibliografia 6: O.Ö. Braun et al. - Thrombosis Research 2015**).

A differenza dei nuovi antiaggreganti, i NAO hanno dimostrato di possedere, in monoterapia, un profilo di sicurezza migliore rispetto al "competitore" warfarin. E' dunque legittimo ipotizzare che tale vantaggio si mantenga anche in associazione alla terapia antiaggregante. Allo stato attuale, tuttavia, sono disponibili pochissimi dati su queste associazioni.

Infatti, nei grandi trial su apixaban (ARISTOTLE), rivaroxaban (ROCKET-AF) ed edoxaban (ENGAGE AF), i pazienti in trattamento anche con antiaggreganti erano un'esigua minoranza e, soprattutto, gli antiaggreganti erano consentiti solo in monoterapia e non in terapia doppia. Benché in tutti e tre gli studi si sia dimostrata l'assenza di interazioni sfavorevoli in associazione con ASA, nessun dato è disponibile sull'uso di questi farmaci in associazione con due antiaggreganti contemporaneamente (meno che mai con i nuovi inibitori del recettore P2Y12).

L'unico grande trial con NAO per il quale fu consentita l'associazione con la duplice terapia ASA + clopidogrel fu il RE-LY (Dabigatran). Dall'analisi retrospettiva di quei dati, si dimostra un costante miglior profilo di rischio del dabigatran rispetto a warfarin, specie al dosaggio di 110 mg x 2, sia in monoterapia che in associazione con uno o con due antiaggreganti (**Bibliografia 7: Analisi post-hoc del RE-LY, Circulation 2015**).

Cosa sappiamo, infine, sull'uso dei NAO nella terapia della cardiopatia ischemica ad alto rischio (in assenza di FA)? Dato che la trombina è un potente attivatore delle piastrine, è stato ipotizzato che i NAO, grazie al favorevole profilo di rischio dimostrato in pazienti con fibrillazione atriale, possano essere una buona alternativa agli anti-piastrinici tradizionali nella terapia della SCA. Sono stati fatti solo due trial in questo tipo di pazienti.

Il primo è lo studio APPRAIS-2 (**Bibliografia 8: NEJM 2011**), che ha randomizzato 7.400 pazienti a ricevere apixaban o placebo in associazione a DAPT in pazienti con recente SCA (entro 7 giorni; 40% STEMI). I risultati sono molto deludenti: nessun beneficio in termini di end-point composito primario, ma sanguinamenti quasi triplicati.

Il secondo trial è l'ATLAS ACS 2 (**Bibliografia 9: NEJM 2012**), che randomizzò 15.500 pazienti a ricevere, in aggiunta a DAPT, due dosaggi entrambi bassi di Rivaroxaban (5 mgx2 e 2.5x2) o placebo. Risultati: significativa riduzione dell'endpoint combinato, ma al prezzo del triplicamento dei sanguinamenti.

Riassumendo, dunque, ancora poche certezze. Alcuni chiarimenti ce li potranno dare i risultati dei quattro trial attualmente in corso in pazienti con FA sottoposti a PCI: PIONER-AF (rivaroxaban + DAPT versus VKA + DAPT); RE-DUAL PCI (dabigatran + ticagrelor o clopidogrel versus TT classica); RT-AF STUDY (rivaroxaban + ticagrelor versus TT classica); MUSICA (TT classica versus DT classica).

In realtà neanche questi studi, probabilmente, saranno in grado di dire l'ultima parola. Il motivo è che la strategia terapeutica che dobbiamo scegliere è troppo complessa per essere valutata da un unico studio. Mentre per la FA si devono bilanciare il rischio emorragico e il rischio cardio-embolico utilizzando score di rischio validati, in caso di concomitante cardiopatia ischemica bisogna tenere conto anche del rischio ischemico coronarico, spesso elevato, e inoltre del rischio di trombosi di stent, dato il frequente ricorso ad angioplastica (**Figura 1**).

	Rischio emorragico	Rischio ischemico
Fibrillazione atriale	(HAS-BLED)	Rischio cardio-embolico (CHA2DS2VASc)
Cardiopatia ischemica	(CRUSADE, ...)	Rischio ischemico coronarico <ul style="list-style-type: none"> • SCA → GRACE ... • Fattori di rischio: IMA recente, diabete, IRC, estensione malattia coronarica, ...

PCI	(CRUSADE, ...)	<p>Rischio di trombosi di stent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anatomia coronarica ... • Caratteristiche di stent ... • Fattori clinici (diabete, IRC, ...)
<p>Figura 1 L'associazione di fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica e PCI impone di valutare non solo il rischio emorragico e il rischio cardioembolico (come nella FA), ma anche il rischio coronarico e il rischio di trombosi di stent.</p>		

E' evidente che bilanciare questi rischi è veramente molto complesso, anche perché non è chiaro a quale score di rischio dare la precedenza. In altri termini: quali pazienti assumendo DAPT + TAO possono avere abbastanza benefici da compensare i rischi certamente maggiori? E per quanto tempo? E, infine, con quali farmaci?

Certamente sono candidabili a DAPT in associazione a TAO i pazienti trattati con stenting con infarto recente (entro il primo anno). A questi bisogna anche aggiungere i pazienti che, pur non avendo avuto una SCA, hanno un altissimo rischio clinico di eventi, ad esempio i diabetici con malattia coronarica multi vasale, e che non abbiano un alto rischio emorragico. Questo ci viene suggerito non solo da dati epidemiologici "storici", ma anche da studi condotti in era di terapie moderne, come il registro RECLOSE-2 ACS (**Bibliografia 10: RECLOSE 2 ACS study, J Thromb Thrombolysis. 2015**), dal quale risulta che il rischio di eventi ischemici aumenta enormemente al sommarsi di vari fattori di rischio. Sono questi i pazienti che, probabilmente, si giovano maggiormente della DAPT "spinta" (**Figura 2**).

Fattori di rischio presi in esame nello studio RECLOSE 2 ACS:

- Età >65 a
- Diabete (*)
- IRC
- Due pregressi IM (*)
- Coronaropatia multivaso (*)

(*) non inclusi nello score GRACE

Figura 2

E in effetti, quando è stata valutata l'utilità di prolungare la DAPT oltre i classici dodici mesi (fissati dopo gli studi CURE), il vantaggio fu appannaggio dei pazienti con rischio maggiore

(infarto recente, diabete, ...), pur con un prezzo, ancora una volta, in termini di notevole incremento dei sanguinamenti (**Bibliografia 11: PEGASUS TIMI 54, JACC 2016**).

Infine bisogna anche considerare i pazienti ad alto rischio ischemico per ragioni anatomiche: non solo i Multivaso, ma anche malattia del Tronco comune, Stent multipli e/o lunghi e/o in biforcazione, ulcerazioni coronariche, ...

A questo proposito va ricordato che gli stent di ultima generazione hanno notevolmente migliorato (e semplificato) lo scenario rispetto a pochi anni fa. Mentre con gli stent di prima generazione (Cypher e Taxus) era assolutamente mandatorio prolungare la doppia terapia antiaggregante per almeno 12 mesi dopo l'impianto di stent (e spesso 24 mesi o più!), quelli attuali richiedono DAPT limitata anche solo a tre mesi, come dimostrato dallo studio PRODIGY (**Bibliografia 12: Circulation 2012**) e da vari registri (**Bibliografia 13: Généreux P. et al., Circ Cardiovasc Interv 2015**). Il che non è in contraddizione con l'indicazione a prolungare la doppia terapia antiplastrinica per dodici mesi dopo una SCA, indicazione che conserva tutta la sua validità (anzi, come abbiamo visto, in alcuni sottogruppi di pazienti ad alto rischio ischemico sembra utile prolungarla ulteriormente). Significa però che, qualora fosse presente un elevato rischio emorragico, possiamo rinunciare in sicurezza al secondo antiaggregante dopo appena tre mesi: gli stent medicati di seconda generazione si riendotelizzano molto prima e meglio, eliminando così il pericolo di trombosi tardiva di stent.

CONCLUSIONI

L'argomento è talmente complesso e in continua evoluzione che non è possibile, allo stato attuale delle conoscenze, arrivare a delle conclusioni. Faccio quindi riferimento alle numerose linee guida internazionali su questo argomento, tra cui i due documenti di consenso sulla FA che la ESC ha pubblicato negli ultimi due anni (**Bibliografia 14: FA-SCA-PCI, EHJ 2014; Bibliografia 15: NAO-FA, EHJ 2015**), e alle ultime linee guida della ESC sullo NSTEMI-ACS, in cui è incluso un capitolo interamente dedicato alla terapia anticoagulante (**Bibliografia 16: NSTEMI-ACS guidelines, EHJ 2015**).

Nel documento di consenso del 2014 (voce bibliografica 14), nel percorso decisionale sulla scelta della terapia antitrombotica nel paziente con FA sottoposto a PCI, viene introdotto per la prima volta il concetto di rischio coronarico da aggiungere ai rischi cardio-embolico ed emorragico. Si tratta di un'innovazione importante e lodevole. Tuttavia lo step "clinical setting" prevede solo la dicotomia "SCA - CAD stabile", mentre, come abbiamo visto, vi sono sufficienti dati scientifici per includere nell' "ALTO RISCHIO" anche molti pazienti non affetti da SCA: ad esempio pazienti con alcuni profili di rischio clinici (>65 a. , diabete, IRC, multi-vaso, IM recente o pregressi IM multipli) o anatomici (stenting molto complessi, o di TC, placche ulcerate, ...). In conclusione si profila la necessità di disegnare tabelle ispirate alle carte del rischio cardio-vascolare, cioè che prendano in considerazione più tipologie di fattori di rischio.

In assenza di possibili "conclusioni", termino questa breve rassegna elencando alcuni dei suggerimenti su cui si registra ampio consenso:

- Evitare le angioplastiche non indispensabili, specie se complesse.
- In caso di terapia tripla comprendente AVK, sono consigliati INR "prudenti" di 2-2.5 (IIa, C) e ASA a bassa dose (75mg).
- L'associazione di un NOA a due antiplastrinici ha una forte plausibilità, ma in assenza di prove certe va riservata solo a pazienti con rischio ischemico molto elevato.

- Prasugrel e Ticagrelor sono esclusi dalla triplice terapia e dall'associazione con i NAO (III, C).
- I DES di II generazione possono (e spesso devono) essere preferiti ai BMS in caso di basso rischio emorragico (IIb, C) e specie in presenza di alto rischio di restenosi (diabetici, IRC); in questi casi la DAPT può essere limitata a 3 mesi.
- In caso di FA e coronaropatia stabile a basso rischio, c'indicazione ad attuare, in cronico, solo TAO (IIa, B).
- I rischi cardio-embolico/emorragico/ischemico/trombotico vanno rivalutati periodicamente (Classe I, C).
- Preferire l'accesso radiale (IIa, C).
- Qualunque scelta terapeutica (tanto più in considerazione dell'alto rischio clinico) deve essere presa con ponderatezza e deve essere ben argomentata nella cartella clinica e nella relazione di dimissione.

Tommaso Cipolla

Cefalù 05/04/2016