

## Terapia anticoagulante per la prevenzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con arteriopatia periferica: risultati di una metanalisi

Nonostante i progressi raggiunti nell'ambito delle terapie mediche, chirurgiche e percutanee, l'arteriopatia periferica (PAD) è associata ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari. Le attuali linee guida raccomandano la prescrizione di terapia antiaggregante singola o duplice, ma recenti trial randomizzati hanno dimostrato una riduzione del rischio ischemico con l'aggiunta di terapia anticoagulante (AC) a dosaggio pieno o ridotto, a scapito di un aumento degli eventi emorragici.

Per meglio chiarire il ruolo della terapia AC è stata recentemente pubblicata una metanalisi, che ha valutato i risultati a partire da 17684 pazienti provenienti da 7 differenti studi. La terapia antiaggregante (considerata "standard of care") era costituita da monoterapia in tutti gli studi tranne uno (in cui era utilizzata la duplice), mentre nel gruppo di confronto, la terapia AC era stata prescritta in aggiunta a quella antiaggregante in tutti i lavori tranne uno, in cui le due terapie erano mutualmente esclusive.

L'aggiunta di terapia AC a quella antiaggregante, si è associata ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori -MACE-(differenza di rischio, RD -0.022, 95% CI -0.033 - -0.012,  $p < 0.001$ ), e ad un aumento di quelli emorragici maggiori (RD 0.02, 95% CI 0.014 - 0.025,  $p < 0.001$ ). La riduzione dei MACE è risultata significativa considerando il dosaggio ridotto (RD -0.023, 95% CI -0.035 - -0.011,  $p < 0.001$ ) ma non il dosaggio pieno (RD -0.021, 95% CI -0.042 - 0.001,  $p = 0.061$ ); gli eventi emorragici maggiori sono invece risultati superiori in entrambi i sottogruppi (dose piena: RD 0.036, 95% CI 0.025 - 0.047,  $p < 0.001$ ; dose ridotta: RD 0.011, 95% CI 0.005 - 0.017,  $p < 0.001$ ).

Un primo aspetto da considerare nell'interpretazione di questi dati è relativo al fatto che gli studi che hanno valutato la dose piena erano nella maggior parte di casi di piccole dimensioni e solo uno di essi aveva un sample size adatto a identificare differenze statisticamente significative in termini di efficacia.

In ogni caso, questa metanalisi conferma l'efficacia della combinazione di terapia AC a bassa dose in aggiunta all'antiaggregante: mentre il dosaggio pieno è risultato sfavorevole per l'eccesso di eventi emorragici (net clinica harm 1.6%), con il dosaggio ridotto è emerso un beneficio clinico netto di 1.2%. Dal punto di vista fisiopatologico, l'aggiunta della terapia AC permette di inibire la generazione di trombina, necessaria per la formazione del trombo, agendo pertanto in maniera sinergica rispetto alla terapia antiaggregante. Tuttavia, l'utilizzo della dose piena dell'anticoagulante si associa a un significativo aumento degli eventi emorragici, che in tutti gli studi si traduce in un outcome peggiore, riferibile sia al rischio dell'evento emorragico in sé, sia al secondario incremento degli eventi ischemici dovuto alla sospensione della terapia antitrombotica. Il vantaggio in questo contesto di una terapia anticoagulante a bassa dose è verosimilmente relativo all'inibizione della via di generazione di trombina, preservando, almeno in parte, quello emostatico endogeno.

Nonostante la validità di questi risultati, è opportuno tenere in considerazione l'eterogeneità degli studi incorporati nella metanalisi, che non permette di formulare un "identikit" del paziente ideale a cui prescrivere la terapia di combinazione. In particolare, allo stato attuale, non esistono score di rischio specifici per la PAD, per cui è affidata ancora una volta al clinico la scelta della terapia più idonea in relazione al profilo specifico del paziente, bilanciando rischio ischemico ed emorragico.

Kamran H, Malhotra R, Farhan S, Masoomi R, Garg A, Hooda A, Lascano R, Han D, Tadros R, Tarricone A, Baber U, Mehran R, Huber K, Krishnan P. Meta-Analysis of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Am J Cardiol.* 2021 Jun 1;148:165-171. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.033. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33667437.