

Efficacia e sicurezza di diversi regimi antitrombotici del trial AUGUSTUS in base ai punteggi di rischio HAS-BLED e CHA₂DS₂-VASc

La presenza di coronaropatia nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) si riscontra approssimativamente nel 20%-30% dei soggetti. Nei casi in cui è richiesta l'esecuzione di angioplastica percutanea (PCI), è necessario associare alla terapia anticoagulante la doppia terapia antiaggregante (triplice terapia), con un netto aumento del rischio emorragico. Tale rischio è ridotto con la sospensione dell'aspirina (duplice terapia), in particolare se l'inibitore P2Y₁₂ viene associato a un anticoagulante orale diretto (DOAC), come dimostrato da recenti trials clinici. Tuttavia, i risultati di alcune metanalisi hanno evidenziato un potenziale aumento del rischio ischemico, in particolare di trombosi di stent con questa strategia semplificata. Pertanto, la scelta del tipo di terapia deve essere personalizzata in base al profilo di rischio del paziente. A questo riguardo, è stata recentemente pubblicata un'analisi post hoc del trial AUGUSTUS (che aveva randomizzato 4614 pazienti secondo un disegno fattoriale 2x2 ad apixaban o VKA e aspirina o placebo) per valutare il ruolo dei punteggi di rischio HAS-BLED e CHA₂DS₂-VASc nella predizione di eventi al follow-up. Del 95.1% dei pazienti con punteggio calcolabile, il 66.8% aveva un punteggio HAS-BLED \geq 3 e l'81.7% un CHA₂DS₂-VASc \geq 3. L'incidenza di eventi emorragici maggiori o clinicamente rilevanti a 6 mesi è risultata inferiore con apixaban rispetto a VKA indipendentemente dal rischio basale (HR: 0.57; 95% CI: 0.41-0.78 [HAS-BLED <3]; HR: 0.72; 95% CI: 0.59-0.88 [HAS-BLED \geq 3]; P per interazione 0.23). Allo stesso modo, l'aggiunta di aspirina si è indipendentemente associata ad una maggior incidenza di sanguinamento (HR: 1.86; 95% CI: 1.36-2.56 [HAS-BLED <3]; HR: 1.81; 95% CI: 1.47-2.23 [HAS-BLED \geq 3]; P per interazione 0.88). Anche per quanto concerne il rischio di morte o ospedalizzazione il vantaggio di apixaban è risultato indipendente dal punteggio di rischio tromboembolico (HR: 0.92; 95% CI: 0.67-1.25 [CHA₂DS₂-VASc <3]; HR: 0.82; 95% CI: 0.73-0.94 [CHA₂DS₂-VASc \geq 3]; P per interazione 0.53).

Il messaggio centrale di questo studio è la persistenza del vantaggio di sicurezza di apixaban per qualsiasi punteggio di HAS-BLED e che, anche per i pazienti a basso rischio, la duplice terapia antitrombotica è più sicura alla triplice. In questo senso non sembra essere utile applicare questo score per individuare i pazienti a cui sospendere precocemente l'aspirina. Questo non significa che i punteggi non siano validi: al contrario, dall'analisi emerge chiaramente come il 70% dei sanguinamenti si sia verificato nei soggetti con HAS-BLED \geq 3, e tutti gli ictus ischemici in quelli con CHA₂DS₂-VASc \geq 3. Un tentativo simile era stato fatto con lo score PRECISE-DAPT applicato al trial REDUAL, portando a risultati diversi: in questo caso il beneficio di duplice terapia con dabigatran, rispetto alla triplice con VKA, è risultato superiore nei pazienti a basso rischio emorragico (punteggio <25), un risultato che secondo gli autori potrebbe conseguire al fatto che i soggetti ad alto rischio raggiungono un plateau, in cui la sospensione dell'aspirina incide relativamente.

Considerando l'elevato rischio emorragico e i risultati dei recenti trials, le linee guida raccomandano di minimizzare temporalmente la triplice terapia al periodo periprocedurale. Se quindi la duplice diventa la strategia standard, il nocciolo della questione rimane identificare i soggetti ad elevato rischio ischemico, in cui prolungare la terapia con aspirina. Il problema dei trial in questo ambito è relativo al fatto di non essere potenziati per gli endpoint di efficacia; pertanto, le considerazioni sul rischio di eventi ischemici (e in questo caso sul punteggio CHA₂DS₂-VASc) sono meno solide. Inoltre, questo score è stato valutato nella stratificazione di morte e ospedalizzazione, endpoint meno specifici rispetto a quelli per cui è stato validato, mentre risulta essere poco informativo sul rischio di eventi coronarici, che si attendono essere maggiormente inficiati dalla precoce sospensione dell'aspirina. Infine, più in generale, è doveroso ricordare che nessuno dei punteggi è stato validato nel contesto di una terapia antitrombotica di associazione, in cui il rischio, soprattutto sul fronte ischemico, è verosimilmente condizionato da più fattori.

Un filone di ricerca futura dovrebbe pertanto mirare a identificare eventuali predittori di rischio ischemico per individuare i soggetti in cui la precoce sospensione dell'aspirina può essere maggiormente dannosa.

Harskamp RE, Fanaroff AC, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Thomas LE, Aronson R, Windecker S, Mehran R, Granger CB, Alexander JH. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 8;79(5):417-427. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.035. PMID: 35115097.