

## **Efficacia e sicurezza della doppia vs. triplice terapia antitrombotica in pazienti fibrillanti sottoposti ad angioplastica coronarica: revisione e metanalisi dei trial randomizzati sugli anticoagulanti orali diretti**

La maggior parte dei pazienti con fibrillazione atriale (FA) con fattori di rischio per ictus richiede una terapia anticoagulante (OAC) per prevenzione degli eventi cardioembolici. Intorno al 20% di questi pazienti presenta una concomitante cardiopatia ischemica, mentre circa il 5-10% dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI), soffre anche di FA e ha indicazione a trattamento cronico con terapia OAC. Il regime antitrombotico ottimale in questi casi rappresenta un dilemma clinico di non facile soluzione; se da un lato la massima protezione dagli eventi ischemici si ottiene con la cosiddetta triplice terapia antitrombotica (TTA)- composta da associazione di duplice terapia antiaggregante (DAPT) e OAC- questa combinazione si associa ad un elevato rischio emorragico. Per questo la ricerca si è orientata nell'individuazione della strategia terapeutica con il miglior beneficio clinico netto tra eventi ischemici ed emorragici. Dopo le consistenti evidenze di superiorità degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) rispetto a inibitori della vitamina K (VKA) in termini di sicurezza, sono stati condotti trial di confronto tra duplice terapia antitrombotica (DTA) composta da OAC e singolo antiaggregante e TTA per ognuno dei DOAC approvati. In particolare questi trial sono:

- 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 PCI),
- Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (RE-DUAL PCI),
- Open-Label, 2 X 2 Factorial, Randomized, Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients with Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention (AUGUSTUS),
- Edoxaban Treatment versus VKA in Patients with AF undergoing PCI (ENTRUST-AF PCI)

Tutti questi trial erano potenziati per la valutazione di endpoint di sicurezza ma non di efficacia.

In questo lavoro gli autori hanno condotto una metanalisi basata su questi trials e comprensiva di 10234 pazienti (DTA = 5496 vs. TTA = 4738). L'endpoint primario di sicurezza (sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente significativi secondo la classificazione ISTH) è stato significativamente minore nel gruppo DTA rispetto a TTA [risk ratio (RR) 0.66, 95% confidence interval (CI) 0.56–0.78;  $P < 0.0001$ ;  $I^2 = 69\%$ ], ed è stato sovrapponibile secondo le varie definizioni di eventi emorragici. Tuttavia, questo beneficio è stato controbilanciato da un significativo aumento dell'incidenza di trombosi intrastent (RR 1.59, 95% CI 1.01–2.50;  $P = 0.04$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e un trend di aumento del rischio di infarto miocardico con la DTA. Questo rischio era leggermente superiore se nel gruppo dabigatran 110 mg rispetto a 150 mg. Non sono state osservate differenze in termini di mortalità cardiovascolare o per tutte le cause, ictus ed eventi cardiovascolari maggiori. Il confronto tra DTA comprensiva di DOAC rispetto a TTA con VKA ha confermato una significativa riduzione del rischio di emorragia intracranica (RR 0.33, 95% CI 0.17–0.65;  $P = 0.001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). In particolare, questa metanalisi è la prima a mostrare questa riduzione, concorde con i precedenti trial sui DOAC in pazienti con FA non sottoposti a PCI.

La conferma dei risultati in termini di sicurezza era attesa: come dimostrato dall'AUGUSTUS, il beneficio in termini di eventi emorragici complessivi della DTA con DOAC rispetto alla TTA con VKA è da attribuire sia al tipo di anticoagulante che all'abbandono dell'aspirina.

Tuttavia, la novità di questa metanalisi consiste nell'aver dimostrato per la prima volta un aumento degli eventi ischemici cardiaci (ma non cerebrovascolari) con la DTA.

Come affermato dagli autori, il meccanismo alla base di questo fenomeno può essere attribuito ad un'azione diretta dell'aspirina, ovvero alla necessità di inibizione della COX-1, ma anche all'esposizione di soggetti non responsivi a clopidogrel ad un'insufficiente inibizione piastrinica a breve distanza da una PCI o una sindrome coronarica acuta. Le implicazioni di questo dato dovrebbero riflettersi in un'attenta e personalizzata decisione nel timing di discontinuazione dell'aspirina, specialmente nel contesto di una

sindrome coronarica acuta. Ove venga scelto di prescrivere una DTA (soprattutto precocemente rispetto alla PCI), potrebbe pertanto essere ragionevole eseguire test di inibizione piastrinica, ed eventualmente associare alla OAC prasugrel o ticagrelor (che sono invece chiaramente controindicati nel contesto della TTA), anche se anche le evidenze a supporto di questa strategia non sono sufficienti a fornire raccomandazioni specifiche. Inoltre, sempre per minimizzare il rischio ischemico e a prescindere dalla strategia adottata, resta fondamentale il mantenimento della terapia con aspirina nella fase periprocedurale (considerando che nell'AUGUSTUS il tempo mediano alla randomizzazione è stato 6 giorni). Il dato relativo alla differenza di eventi nei due bracci di dabigatran potrebbe essere dovuto a un effetto protettivo del DOAC ad elevate dosi, anche se la casualità non può essere esclusa, visto il ridotto numero di eventi nei due bracci considerati separatamente.

In conclusione, questa metanalisi rappresenta un tassello fondamentale nello scenario di evidenze a cui riferirsi nella scelta della terapia antitrombotica del paziente fibrillante sottoposto a PCI e ha il merito di focalizzare l'attenzione sul fatto che a fianco della riduzione del rischio emorragico iatrogeno che accompagna la TTA, non dobbiamo dimenticare che abbiamo a che fare con una popolazione ad elevato rischio ischemico che va ugualmente prevenuto.

**Fonti:**

*Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. Eur Heart J. 2019 Oct 25. pii: ehz732. doi: 10.1093/eurheartj/ehz732. [Epub ahead of print]*