

QUESTIONI APERTE

Grey zones sulla duplice terapia antiplastrinica. Opinioni degli esperti

Stefano De Servi¹, Edoardo Sciatti², Pier Luigi Temporelli³, Raffaele De Caterina⁴, Francesco Prati^{5,6},
Giovanni Battista Zito⁷, Stefano Carugo⁸, Luciano De Biase⁹, Michele Senni¹⁰, Roberta Rossini¹¹

¹Università degli Studi, Pavia

²U.O.C. Cardiologia, ASST Spedali Civili e Università degli Studi, Brescia

³U.O. Riabilitazione Cardiologica, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Veruno (NO)

⁴U.O.C. Cardiologia, Ospedale Universitario e Università degli Studi, Pisa

⁵U.O.C. Cardiologia d'Urgenza, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

⁶Centro per la Lotta Contro l'Infarto - Fondazione CLI, Roma

⁷Ambulatorio di Cardiologia, ASL Napoli 3 Sud, Pompei (NA)

⁸U.O.C. Cardiologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo e Università degli Studi, Milano

⁹U.O.C. Cardiologia, A.O. Sant'Andrea e Sapienza Università di Roma, Roma

¹⁰Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

¹¹U.S.C. Cardiologia, A.O. Santa Croce e Carle, Cuneo

Clinical guidelines, while representing an objective reference to perform appropriate treatment choices, contain grey zones, where recommendations are not supported by solid evidence. In a conference held in Bergamo in October 2018, an attempt was made to highlight some of the main gray zones in Cardiology and, through a comparison between experts, to draw shared conclusions that can illuminate our clinical practice. This manuscript contains the statements of the symposium concerning the controversies regarding dual antiplatelet therapy (DAPT). The manuscript represents the organization of the meeting, with an initial review of current guidelines on this topic, followed by an expert presentation of pros (white) and cons (black) related to the identified "gaps of evidence". For every issue is then reported the response derived from the votes of the experts and the public, the discussion and, finally, the highlights, which are intended as practical "take home messages" to be used in everyday clinical practice. The first topic concerns the utility of scores to shorten the duration of DAPT in patients at high bleeding risk. The second issue examines the appropriateness of the level of evidence to prolong DAPT beyond 1 year in patients at high ischemic risk. The last "gap in evidence" concerns the possibility of adopting the single antiplatelet therapy plus an anticoagulant vs the triple therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome. The work has also been implemented with evidences deriving from important randomized studies published after the date of the Conference.

Key words. Antiplatelets; Bleeding risk; Direct oral anticoagulants; Dual antiplatelet therapy; Ischemic risk; New oral anticoagulants; PRECISE-DAPT; Triple therapy.

G Ital Cardiol 2020;21(7):530-536

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è assistito a un graduale cambiamento dell'atteggiamento clinico nei confronti delle raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali ed internazionali. Le linee guida, pur non essendo "tavole della legge", come, purtroppo, in molti casi vengono utilizzate, costituiscono un fondamentale punto di riferimento per il medico e dovrebbero essere quindi "filtrate" dalla cultura e sensibilità clinica dei singoli medici per personalizzare quanto più possibile la terapia di ciascun paziente.

Nonostante il costante aggiornamento, nelle linee guida sono presenti ancora molte "zone grigie", raccomandazioni che mancano di solide evidenze scientifiche ("gaps in evidence") e, contestualmente, quindi, di una chiara indicazione sull'atteggiamento clinico più adeguato. Tali zone grigie si traducono nella pratica clinica quotidiana in una incertezza dell'atto medico che, da un lato ha l'obiettivo di salvaguardare la salute e la qualità di vita dei pazienti, dall'altro cerca di agire nel rispetto delle normative vigenti.

Il presente confronto di opinioni deriva da un convegno nazionale tenutosi a Bergamo il 12-13 ottobre 2018, strutturato con una iniziale revisione sistematica delle attuali linee guida, allo scopo di evidenziare le zone grigie riguardanti la gestione dei pazienti da sottoporre alla duplice terapia antiplastrinica (DAPT). Il manoscritto ricalca l'impostazione del convegno, con una iniziale revisione delle attuali linee guida inerenti l'argomento, seguita dalla presentazione delle argomentazioni a favore (White) o contro (Black) relativamente

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 13.01.2020; nuova stesura 28.02.2020; accettato 02.03.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Stefano De Servi Via Ponte Vecchio 7, 27100 Pavia
e-mail: stefano.deservi01@gmail.com

a quelli che sono stati individuati come i principali “gaps in evidence” sull’argomento. Per ogni punto è successivamente riportato il “verdetto” derivante dalla votazione della giuria (quattro esperti oltre all’intervistatore) e del pubblico, un commento riassuntivo ed infine gli highlights, che costituiscono dei pratici “take home messages” da utilizzare nella pratica clinica quotidiana. Nel caso di parità di punteggio (tre a favore di White e tre a favore di Black) prevaleva la tesi votata dall’intervistatore (S.D.S.).

Il primo “gap in evidence” di cui si discute è l’utilità degli score per ridurre la durata della DAPT nei pazienti ad alto rischio emorragico. Il secondo esamina la correttezza del livello di evidenza per il prolungamento della DAPT oltre l’anno nei pazienti ad alto rischio ischemico. L’ultimo “gap in evidence” riguarda la possibilità di adottare la DAPT più anticoagulante rispetto alla triplice terapia in pazienti con fibrillazione atriale e sindrome coronarica acuta (SCA). Il lavoro è stato inoltre implementato con le evidenze derivanti da importanti studi randomizzati pubblicati successivamente alla data del Convegno. Queste opinioni sono contestualizzate nella realtà italiana e quindi non necessariamente applicabili ad altri sistemi sanitari. Disporre di opinioni discusse ed elaborate secondo questa metodologia può rappresentare per i lettori un valido aiuto per future decisioni cliniche, che si armonizzino con la legislazione vigente.

STATO DELL’ARTE: LE CERTEZZE NELLE LINEE GUIDA

Antiaggreganti e anticoagulanti sono il cardine della terapia antitrombotica della cardiopatia ischemica, ma determinano un aumentato rischio emorragico. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) nella SCA sottoposta a rivascolarizzazione c’è indicazione alla DAPT con dose di carico per 12 mesi (I, evidenza A) prediligendo prasugrel e ticagrelor su clopidogrel (I, evidenza B)¹. Sulla base dei trial CURE, TRITON-TIMI 38 e PLATO, la DAPT risulta protettiva del paziente, non dello stent, riducendo il rischio relativo dell’outcome combinato di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare del 20%, 19% e 16%, rispettivamente²⁻⁴. Inoltre, ticagrelor è raccomandato (I, evidenza B) anche nei pazienti trattati conservativamente (non rivascolarizzati) sulla base di un’analisi di sottogruppo dello studio PLATO (p per interazione 0.89 per l’endpoint combinato e 0.64 per la mortalità per tutte le cause)^{5,6}. Prasugrel è stato testato in una popolazione con SCA trattata conservativamente nel trial TRILOGY ACS, tuttavia senza ridurre l’endpoint primario combinato⁷, per cui non è raccomandato (III, evidenza B) come terapia conservativa della SCA⁶.

Nelle linee guida viene presa in considerazione la DAPT di durata di 6 mesi o superiore a 12 mesi. Nel primo caso ha una raccomandazione di classe IIa con livello di evidenza B nei pazienti con rischio emorragico elevato, valutato in base al PRECISE-DAPT score, quando ≥ 25 ⁶. Il prolungamento della DAPT oltre 12 mesi dalla SCA può essere preso in considerazione (IIb, evidenza A) nei pazienti che hanno tollerato la DAPT senza eventi emorragici (IIb, evidenza A)⁶, scegliendo ticagrelor 60 mg bid sulla base del trial PEGASUS-TIMI 54 (IIb, evidenza B)⁸ essendo clopidogrel oltre 12 mesi, come da scheda tecnica, off-label (<http://www.ema.europa.eu>).

Nel caso di SCA occorsa in un paziente che ha necessità di terapia anticoagulante, l’unica certezza dalle linee guida è che aspirina e clopidogrel sono raccomandati a livello periprocedurale (I, evidenza C), mentre prasugrel e ticagrelor in triplice terapia non sono raccomandati (III, evidenza C)¹. Si raccomanda (in classe IIa) di ridurre il più possibile la durata della triplice terapia (anticoagulante in associazione a DAPT), bilanciando rischio di trombosi di stent e rischio emorragico, considerando sino al dodicesimo mese l’associazione tra un anticoagulante orale diretto e clopidogrel¹. Quest’ultima raccomandazione si basa sull’esito di trial quali il PIONEER AF-PCI⁹ e il RE-DUAL PCI¹⁰.

LE INCERTEZZE NELLE LINEE GUIDA: “GAPS IN EVIDENCE”

Pensate che gli score (in particolare il PRECISE-DAPT score) siano utili per identificare i pazienti ad alto rischio emorragico in cui ridurre la durata della duplice terapia antiplastrinica?

Background

Le linee guida ESC sulle SCA consigliano 12 mesi di DAPT dopo un infarto miocardico trattato con angioplastica primaria (I, evidenza A), a meno che non ci sia aumentato rischio emorragico⁶. Per poter decidere di tale durata è suggerita la possibilità di ricorrere a degli score predittivi con raccomandazione IIbA⁶, anche se non ci sono studi prospettici che testino l’efficacia di questi score. Tuttavia l’utilizzo del PRECISE-DAPT score per ridurre la DAPT a 6 mesi in caso di elevato rischio emorragico (se punteggio ≥ 25) ha indicazione IIb nelle linee guida ESC 2017⁶. Il PRECISE-DAPT score, derivato da circa 15 000 pazienti inclusi in 8 trial si basa su 5 variabili (emoglobina, globuli bianchi, età, clearance della creatinina, pregresso sanguinamento) ed ha un valore compreso tra 0 e 100¹¹. Esso ha l’ambizione di presentarsi non come un semplice score (cioè non indica soltanto il rischio di predire una determinata complicanza) ma come uno strumento decisionale perché il cut-off di 25 descrive il rischio di eventi sia emorragici che ischemici a seconda della durata della DAPT (12-24 mesi vs 3-6 mesi).

White: a favore dell’utilità degli score (in particolare il PRECISE-DAPT score) per identificare i pazienti ad alto rischio emorragico in cui ridurre la durata della duplice terapia antiplastrinica

Il PRECISE-DAPT score può offrire aiuto al clinico nel decidere la durata della DAPT⁶ perché è utile nell’identificare il paziente ad alto rischio emorragico. Gli score in genere aiutano a riflettere su tutte le variabili che determinano l’outcome del paziente e limitano le incertezze di trattamento, indicando con maggiore precisione rispetto al semplice “senso clinico” i pazienti con elevata propensione agli eventi emorragici¹².

Black: contrario all’utilità degli score (in particolare il PRECISE-DAPT score) per identificare i pazienti ad alto rischio emorragico in cui ridurre la durata della duplice terapia antiplastrinica

Il PRECISE-DAPT score non è un numero assoluto immutabile in quanto può variare nel tempo e, se riverificato, può far cambiare la strategia¹³. Nella coorte del trial PRE-

CISE-DAPT le curve di eventi nel paziente ad alto rischio di sanguinamento divergono a partire dal sesto mese¹¹, quindi non avrebbe senso usarlo alla dimissione. Il c-index, il metodo statistico utilizzato nella coorte di derivazione e di validazione, indica la probabilità che il punteggio assegnerà valori più alti ai pazienti che sviluppano il sanguinamento e non la probabilità che un paziente con un punteggio alto alla fine abbia un sanguinamento¹⁴. Inoltre è possibile che esistano gruppi di pazienti (ad esempio gli anziani) per i quali il valore limite di PRECISE-DAPT che indichi un rischio maggiore derivante da una durata di 12 mesi di DAPT rispetto ad una più breve sia diverso da quello indicato nello studio originario¹⁵.

Discussione e consensus

Il pubblico si è dimostrato favorevole al "Black", analogamente a tutto il board di esperti tranne uno (punteggio 1:5).

L'opinione comune è che gli score in ambito cardiologico siano troppi e creino confusione. È impensabile per un clinico esperto prendere decisioni nette sulla base di score di rischio: la medicina è un'arte e l'esperienza personale spesso funziona meglio. Gli score, nel caso specifico il PRECISE-DAPT, identifica in modo impreciso il rischio emorragico perché il valore di cut-off potrebbe dipendere dal tipo di popolazione in esame (es. pazienti giovani vs anziani). Inoltre servono direttive più precise su quali strumenti e scale di misurazione vada calcolato il rischio emorragico¹⁶.

Infine il PRECISE-DAPT score andrebbe rivalutato nel tempo, un aspetto che nella pratica clinica non sempre è facile effettuare.

Highlights

- Esistono dimostrazioni pratiche che gli score in genere aiutino i clinici a pensare e limitino le incertezze di trattamento.
- Il senso clinico è spesso percepito come più adeguato della stima del rischio ischemico o emorragico basato su score statistici.
- Il punteggio degli score può variare nel tempo.

Pensate che la classe di raccomandazione per una duplice terapia antiplastrinica prolungata oltre i 12 mesi in pazienti ad alto rischio ischemico (secondo i criteri dello studio PEGASUS-TIMI 54) debba essere superiore rispetto a quella indicata nelle attuali linee guida (classe IIb, livello di evidenza B)?

Background

Il registro prospettico EPICOR condotto su 8593 pazienti con SCA ha dimostrato che il 76% di essi era in DAPT a 1 anno e il 56.5% lo era ancora a 2 anni¹⁷. I dati italiani dello studio prospettico EYESHOT Post-MI su 1633 pazienti consecutivi confermano questo trend¹⁸. Le linee guida ESC 2017 sulla DAPT tuttavia danno una classe di raccomandazione IIb per la DAPT oltre i 12 mesi, indicando in tal caso una preferenza per ticagrelor 60 mg bid⁶ sulla base dei dati dello studio PEGASUS-TIMI 54 che ha arruolato pazienti senza eventi emorragici dopo 12 mesi di DAPT e con almeno un fattore di rischio (almeno 65 anni, diabete in terapia, pregresso infarto miocardico, coronaropatia multivasale, clearance della creatinina <60 ml/min). I risultati di questo studio mostrano una riduzione degli eventi ischemici a 36 mesi quando la DAPT (aspirina associata a ticagrelor 60 mg bid) viene prolungata, dato tuttavia che si associava ad un incremento significativo

delle emorragie rispetto ad una DAPT effettuata per soli 12 mesi (così che "number needed to treat" [NNT] e "number needed to harm" [NNH] risultavano simili)⁸. Il beneficio appariva più evidente in alcuni sottogruppi, come i diabetici¹⁹ ed i pazienti polivascolopatici²⁰.

White: a favore del fatto che la classe di raccomandazione per una duplice terapia antiplastrinica prolungata oltre i 12 mesi in pazienti ad alto rischio ischemico (secondo i criteri dello studio PEGASUS-TIMI 54) debba essere superiore rispetto a quella indicata nelle attuali linee guida (classe IIb, livello di evidenza B)

Lo studio PEGASUS-TIMI 54 ha dimostrato un beneficio clinico netto globalmente favorevole⁸. A livello pratico lo scenario consta nel continuare la DAPT in pazienti che l'hanno già tollerata per 1 anno senza problemi emorragici. Inoltre, nel trial gli eventi emorragici gravi (cioè quelli intracranici o fatali) sono risultati molto più rari di quelli ischemici, quindi il rapporto rischio-beneficio appare nettamente favorevole⁸.

Black: contrario al fatto che la classe di raccomandazione per una duplice terapia antiplastrinica prolungata oltre i 12 mesi in pazienti ad alto rischio ischemico (secondo i criteri dello studio PEGASUS-TIMI 54) debba essere superiore rispetto a quella indicata nelle attuali linee guida (classe IIb, livello di evidenza B)

Nel trial PEGASUS-TIMI 54 la riduzione assoluta di eventi a 3 anni è risultata dell'1.27%, dato significativo dal punto di vista statistico, ma probabilmente di scarso rilievo dal punto di vista clinico. Inoltre, gli endpoint secondari di efficacia sono stati raggiunti ma non con una $p < 0.01$ come prespecificato in caso di endpoint primario significativo. Infine, da non sottovalutare il fatto che gli eventi emorragici aumentano con una DAPT prolungata, così che NNT e NNH si equivalgono nella coorte generale⁸. Il bilancio tra rischio trombotico ed emorragico nel prolungare la DAPT è complesso e dipende dall'insieme di dati clinici, procedurali e di laboratorio che vanno attentamente valutati caso per caso²¹. In ultima analisi, la strategia PEGASUS-like non può essere applicata ad un ampio gruppo di pazienti che potrebbero essere esposti ad un aumentato rischio emorragico.

Discussione e consensus

Il pubblico si è dimostrato favorevole al "Black", mentre il board di esperti si è diviso tra 3 a favore di "White" e 2 a favore di "Black" (punteggio 3:3, con predominanza del "White" perché scelto dall'intervistatore).

Il registro EPICOR che è precedente al trial PEGASUS-TIMI 54 evidenzia che nella pratica clinica il 25% dei pazienti è mantenuto in DAPT con clopidogrel, fino anche a 3 anni dall'evento acuto¹⁷. Questo dato mostra che l'esigenza di questa strategia esiste per molti pazienti con SCA. A tal proposito i dati del PEGASUS-TIMI 54 appaiono convincenti per trattare quei pazienti che necessitano di DAPT prolungata con ticagrelor 60 mg bid se sono rispettati i criteri di arruolamento di quello studio⁸. Non va dimenticato tuttavia che una strategia tipo PEGASUS è comunque gravata da un effetto collaterale frequente che è la dispnea, presente nel 23% dei pazienti nel trial GLOBAL LEADERS²². Questo trial ha coinvolto 15 991 pazienti affetti da coronaropatia stabile

o da SCA sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI), randomizzandoli ad aspirina + ticagrelor per 1 mese seguiti da ticagrelor per 23 mesi vs DAPT per 12 mesi seguiti da aspirina per 12 mesi. L'endpoint primario costituito dalla mortalità per tutte le cause o dal verificarsi di un infarto miocardico non fatale nel corso dei 24 mesi di follow-up non è risultato significativamente diverso nei due gruppi. In ultima analisi, la classe di raccomandazione IIb delle linee guida ESC 2017 suggeriva una certa perplessità rimanente nell'utilizzo di ticagrelor dopo l'anno di DAPT successivo a SCA nonostante i risultati del trial PEGASUS-TIMI 54 consigliando piuttosto una scelta ragionata da parte del clinico, con valutazione caso per caso.

Addendum. Le recenti linee guida ESC sulle sindromi coronariche croniche²³ indicano la prescrizione a lungo termine di una doppia terapia antitrombotica associando all'aspirina ticagrelor 60 mg bid, clopidogrel o prasugrel 10 o 5 mg sulla base degli studi PEGASUS-TIMI 54⁸ e DAPT²⁴, oppure rivaroxaban 2.5 mg bid sulla base dello studio COMPASS²⁵ con una classe di raccomandazione IIa, evidenza A quando il paziente è ad alto rischio di eventi ischemici (paziente con coronaropatia multivasale associata a una delle seguenti comorbilità: diabete in trattamento, arteriopatia periferica, insufficienza renale moderato-severa con velocità di filtrazione glomerulare compresa tra 15 e 59 ml/min/1.73 m², infarto ricorrente) e a basso rischio emorragico. Nei pazienti invece a rischio ischemico moderatamente elevato (per la presenza di una di queste caratteristiche: coronaropatia multivasale, diabete, arteriopatia periferica, nefropatia moderato-severa, scompenso cardiaco) e a basso rischio emorragico la classe di raccomandazione è inferiore (IIb, evidenza A).

Highlights

- Dati di registro dimostrano la tendenza alla prosecuzione della DAPT con aspirina e clopidogrel oltre l'anno da una PCI eseguita per SCA.
- Il trial PEGASUS-TIMI 54 offre un'opzione validata per proseguire la DAPT oltre 12 mesi in prevenzione secondaria utilizzando ticagrelor 60 mg bid in pazienti con determinate caratteristiche cliniche. Tuttavia le recenti linee guida ESC 2019 sulle sindromi coronariche croniche indicano anche alternative terapeutiche al ticagrelor, come l'utilizzo di clopidogrel, prasugrel e rivaroxaban a bassa dose.
- Il bilancio tra rischio trombotico ed emorragico nel prolungare la DAPT è complesso e dipende dall'insieme di dati clinici, procedurali e di laboratorio, da valutare caso per caso per ridurre il rischio trombotico senza aumentare eccessivamente quello emorragico.

Pensate che la terapia antitrombotica dopo angioplastica coronarica in pazienti con necessità di anticoagulante debba essere semplificata, associando all'anticoagulante un solo antiaggregante piastrinico nella stragrande maggioranza dei casi?

Background

Lo schema delle linee guida ESC per il trattamento antitrombotico ed anticoagulante dei pazienti in fibrillazione atriale che vanno incontro a stenting coronarico è stato modificato spesso negli ultimi anni suscitando più dubbi che certezze. L'update del 2017 sulla DAPT consigliava di fare 1-6 mesi di triplice terapia antitrombotica se il rischio ischemico fos-

se prevalente (IIa, evidenza B), viceversa solo 1 mese (IIa, evidenza B) o sin da subito duplice terapia (IIa, evidenza A) se il rischio emorragico fosse predominante⁶. Nel 2018 la European Heart Rhythm Association invece distingueva tra procedura elettiva o in corso di SCA: nel primo caso si raccomandava una sola settimana di triplice terapia, nel secondo caso 3 mesi, valutando la possibilità di utilizzare una triplice terapia con ticagrelor limitata a 1 settimana²⁶. Inoltre, venivano introdotti una serie di fattori che consentivano di allungare o ridurre le suddette tempistiche personalizzando la terapia sulla base delle caratteristiche del paziente²⁶. Le linee guida ESC 2018 sulla rivascolarizzazione miocardica hanno ribadito le raccomandazioni del 2017, aggiungendo anche la possibilità di aspirina nella duplice terapia sin da subito (anziché solo clopidogrel)¹. Alcuni esperti tuttavia propugnano un utilizzo precoce della duplice terapia per la grande maggioranza dei pazienti²⁷.

White: a favore del fatto che la terapia antitrombotica dopo angioplastica coronarica in pazienti con necessità di anticoagulante debba essere semplificata, associando all'anticoagulante un solo antiaggregante piastrinico nella stragrande maggioranza dei casi

Le "dual pathway inhibition strategies" con rivaroxaban o dabigatran (rispettivamente nei trial PIONEER AF-PCI e REDUAL PCI) hanno dato risultati molto convincenti rispetto alla triplice terapia, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza, ma anche rassicuranti per quanto riguarda l'efficacia^{9,10}. Infatti la combinazione di due antiaggreganti con un anticoagulante aumenta il rischio di eventi emorragici fatali e non fatali²⁸. Va ricordato che episodi di sanguinamento sono spesso seguiti da recidive ischemiche, anche perché un evento emorragico comporta quasi sempre la sospensione (completa o in parte) della terapia antitrombotica. Inoltre non va dimenticato che la protezione dalla trombosi di stent è oggi meno assillante che nel passato in quanto abbiamo a disposizione stent a rilascio di farmaco di ultima generazione che sono meno gravati rispetto al passato da questo evento spesso catastrofico²⁹. Dopo un evento di SCA è consuetudine somministrare la DAPT per qualche giorno, in questo modo proteggendo il paziente da una trombosi di stent acuta o precoce. L'aspirina viene sempre somministrata inizialmente, e questo effetto perdura per i primi giorni ed evita ulteriormente la trombosi di stent.

Black: contrario al fatto che la terapia antitrombotica dopo angioplastica coronarica in pazienti con necessità di anticoagulante debba essere semplificata, associando all'anticoagulante un solo antiaggregante piastrinico nella stragrande maggioranza dei casi

Dai "vecchi" dati su 11 480 pazienti del registro danese si evinceva che la triplice terapia (con antagonisti della vitamina K [AVK] e non con un anticoagulante orale diretto) aumenta il rischio di sanguinamento, ma protegge anche maggiormente da nuovi eventi ischemici³⁰. Il documento di consenso del 2018 su questo tema consiglia un'accurata valutazione del rischio trombotico ed emorragico nel singolo paziente per decidere la durata della triplice terapia e riserva la duplice terapia ai pazienti con rischio emorragico molto elevato³¹. Va considerato che nel PIONEER AF-PCI la randomizzazione è avvenuta 72h dopo la rimozione dell'introduttore⁹, mentre nel REDUAL PCI nei primi 5 giorni¹⁰: tutti i pazienti hanno quindi ricevuto una

triplice terapia iniziale. In questi due trial rimane il dubbio se la superiorità della duplice terapia sia legata alla strategia o al tipo di farmaco utilizzato³². Inoltre, nel RE-DUAL PCI il dabigatran 110 mg bid in duplice terapia ha fallito nella riduzione di eventi ischemici e trombotici di stent rispetto alla triplice terapia^{10,32}, mentre il rivaroxaban nel PIONEER AF-PCI è stato usato a dosaggi non approvati per la prevenzione dell'ictus da fibrillazione atriale⁹. Infine, entrambi i trial non avevano una potenza sufficiente per dimostrare una protezione sugli eventi ischemici³³. Va infine considerato che il clopidogrel è stato l'antiaggregante di scelta nel 95% dei pazienti del PIONEER AF-PCI⁹ e nell'88% di quelli arruolati nel RE-DUAL PCI¹⁰, il 53% e 50% dei quali avevano una SCA rispettivamente, mentre ticagrelor e prasugrel sono l'antiaggregante inibitore del recettore P2Y₁₂ di prima scelta, secondo le linee guida, nelle SCA^{34,35}.

Discussione e consensus

Il pubblico si è dimostrato favorevole al "White", così come 3 partecipanti del board di esperti, rispetto a 2 di essi favorevoli al "Black" (punteggio 4:2).

I risultati di PIONEER AF-PCI e RE-DUAL PCI appaiono convincenti sul versante sicurezza, cioè emorragico, ma anche rassicuranti sul versante efficacia. È questo un ambito in cui ben si applica la medicina personalizzata: la triplice terapia potrebbe essere indicata per un periodo comunque non superiore al mese nei pazienti ad alto rischio trombotico (es. pregressa trombotosi di stent, ripetuti episodi di SCA), mentre la duplice terapia potrebbe essere instaurata precocemente nei pazienti ad alto rischio emorragico.

Addendum. Successivamente al dibattito qui riassunto, sono stati pubblicati i risultati dello studio AUGUSTUS³⁶, che ha randomizzato 4614 pazienti con fibrillazione atriale dopo SCA o PCI in trattamento con un inibitore P2Y₁₂ ad apixaban o AVK associati o meno ad aspirina, tramite un disegno 2x2 fattoriale. I risultati hanno dimostrato nel braccio apixaban senza aspirina meno sanguinamenti ed ospedalizzazioni, senza significative differenze negli eventi ischemici, rispetto al regime di trattamento con AVK, aspirina o entrambi. In questo senso, l'AUGUSTUS è l'unico trial che abbia confrontato warfarin vs un anticoagulante orale diretto (apixaban) sia in triplice che in duplice terapia antitrombotica. Nonostante numeri più consistenti, anche questo trial non era sufficientemente ampio per poter rilevare significative differenze in termini di eventi ischemici. La randomizzazione nell'AUGUSTUS è avvenuta in media dopo 6.6 giorni e il clopidogrel è stato l'antiaggregante di scelta nel 93% dei pazienti, di cui il 37% aveva una SCA.

Più recentemente sono stati pubblicati anche i risultati dello studio ENTRUST-AF PCI³⁷, che ha randomizzato 1506 pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI per SCA o angina stabile, in trattamento con un inibitore P2Y₁₂ ad edoxaban o AVK più aspirina per 1-12 mesi. La duplice terapia con edoxaban è risultata non inferiore rispetto alla triplice terapia tradizionale per quanto riguarda i sanguinamenti, senza significative differenze in termini ischemici. In particolare, nei primi 14 giorni il braccio con edoxaban ha sperimentato una più elevata incidenza di sanguinamenti, mentre dopo tale periodo essi sono risultati significativamente inferiori rispetto a warfarin. Questo dato è spiegabile considerando la scarsa quota di pazienti con *international normalized ratio* (INR) a target prima di 14 giorni (69% con INR <2 nella prima settimana e 42% nella seconda). Anche questo trial non era

adeguatamente potenziato per fornire indicazioni certe circa la non inferiorità della duplice terapia nella protezione dagli eventi ischemici. La mediana del tempo di randomizzazione si è attestata a circa 45 h e il clopidogrel è stato l'antiaggregante di scelta nel 93% dei pazienti, di cui il 52% aveva una SCA.

Recenti metanalisi^{38,39} hanno confermato che una doppia terapia antitrombotica (soprattutto quando un nuovo anticoagulante orale anziché il warfarin viene associato ad un antiplateletico inibitore del recettore P2Y₁₂) riduce il rischio emorragico anche maggiore rispetto ad una triplice terapia antitrombotica. È da sottolineare tuttavia che a tale beneficio si contrappone un maggior rischio di trombotosi di stent e un trend per quanto riguarda il rischio di infarto del miocardio.

È infine da segnalare che nelle recenti linee guida ESC sulle sindromi coronariche croniche²³ la triplice terapia antitrombotica è raccomandata per un periodo non superiore ad 1 settimana (IIa, evidenza B) o per un periodo superiore (da 1 a 6 mesi) solo se il rischio di trombotosi di stent supera il rischio emorragico (IIa, evidenza C).

Highlights

- La combinazione di antiaggreganti e anticoagulanti aumenta il rischio di eventi emorragici fatali e non fatali.
- I risultati degli studi PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, ENTRUST-AF PCI e AUGUSTUS appaiono convincenti sul versante emorragico (sicurezza), ma anche rassicuranti sul versante ischemico (efficacia) per quanto riguarda globalmente l'adozione precoce di una duplice terapia antitrombotica rispetto alla triplice.
- La scelta tra triplice terapia (e soprattutto la sua iniziale durata) e duplice terapia va tuttavia personalizzata nel singolo paziente tenendo conto del rischio ischemico (in particolare di trombotosi di stent) e del rischio emorragico.

RIASSUNTO

Le linee guida, pur costituendo un punto di riferimento oggettivo per operare scelte terapeutiche corrette, contengono delle zone grigie, dove le raccomandazioni non sono supportate da solide evidenze. In un convegno tenutosi a Bergamo in ottobre 2018, si è cercato di evidenziare alcune delle principali zone grigie della Cardiologia e, attraverso un confronto tra esperti, di trarre delle conclusioni condivise che possano illuminare la nostra pratica clinica. Il presente manoscritto contiene gli atti del simposio riguardante le incertezze nell'utilizzo della doppia terapia antiplateletica (DAPT). Il manoscritto ricalca l'impostazione del convegno, con una iniziale revisione delle attuali linee guida inerenti l'argomento, seguita dalla presentazione, da parte di esperti, delle argomentazioni a favore o contro relativamente a quelli che sono stati individuati come i principali "gaps in evidence" sull'argomento. Il primo "gap in evidence" di cui si discute è l'utilità degli score per ridurre la durata della DAPT nei pazienti ad alto rischio emorragico. Il secondo esamina la correttezza del livello di evidenza per il prolungamento della DAPT oltre l'anno nei pazienti ad alto rischio ischemico. L'ultimo "gap in evidence" riguarda la possibilità di adottare la singola terapia antiaggregante piastretrica più anticoagulante rispetto alla triplice terapia antitrombotica in pazienti con fibrillazione atriale e sindrome coronarica acuta. Il lavoro è stato inoltre implementato con le evidenze derivanti da importanti studi randomizzati pubblicati successivamente alla data del Convegno.

Parole chiave. Antiaggregante; Anticoagulanti orali diretti; Duplice terapia antiplateletica; Nuovi anticoagulanti orali; PRECISE-DAPT; Rischio emorragico; Rischio ischemico; Triplice terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
5. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
7. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309.
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
9. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
10. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
11. Costa F, van Klaveren D, James S, et al.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.
12. Ferlini M, Rossini R, Musumeci G, et al. Perceived or calculated bleeding risk and their relation with dual antiplatelet therapy duration in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007949.
13. Capodanno D, Angiolillo DJ. Tailoring duration of DAPT with risk scores. *Lancet* 2017;389:987-9.
14. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
15. Montalto C, Crimi G, Morici N, Savonitto S, De Servi S. Use of clinical risk score in an elderly population: need for ad hoc validation and calibration. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:161-2.
16. Kikkert WJ, Tijssen JGP, Piek JJ, Henriques JPS. Challenges in the adjudication of major bleeding events in acute coronary syndrome: a plea for a standardized approach and guidance to adjudication. *Eur Heart J* 2016;37:1104-12.
17. Bueno H, Pocock S, Danchin N, et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart* 2017;103:132-8.
18. De Luca L, Piscione F, Colivicchi F, et al.; EYESHOT Post-MI Investigators. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years from a myocardial infarction: the EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol* 2018;273:8-14.
19. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-40.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
21. De Luca. Procedural characteristics for the optimization of dual antiplatelet therapy duration: another piece of the puzzle? *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2464-6.
22. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al.; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
23. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
24. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
27. Hammoudi N, Montalescot G. The times they are a changin'. *Eur Heart J* 2018;39:1736-9.
28. Hansen M, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-41.
29. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of "new-generation" drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-13.
30. 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.
31. Lip GY, Collet JP, Haude M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-3.
32. Rubboli A. Superior safety of dual therapy with dabigatran and clopidogrel vs. triple therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel in the RE-DUAL PCI trial: what is key, the strategy or the drug? *Eur J Intern Med* 2017;46:e40-1.
33. Kerneis M, Talib U, Nafee T, et al. Triple antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation undergoing percuta-

neous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60:524-30.

34. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.

35. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.; ESC Scientific Document Group. 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.

36. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.

37. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF

PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.

38. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. 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;40:3757-67.

39. Andò G, Costa F. Double or triple antithrombotic therapy after coronary stenting and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2020;302:95-102.