Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

giac • Volume 13 • Numero 1 • Marzo 2010

Articolo originale

Gennaro Galasso, Tullio Niglio, Carolina D'Anna, Rossella Luciano, Maurizio Santomauro, Federico Piscione

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche "Università degli Studi di Napoli, Federico II", Napoli

I **pro** e i **contro** della tripla terapia nel paziente con **fibrillazione atriale** dopo angioplastica coronarica con impianto di stent

RIASSUNTO

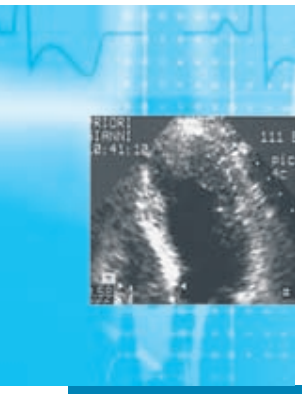
Al giorno d'oggi la doppia terapia antiaggregante nei pazienti post-PCI è un approccio ormai più che validato, simili considerazioni possono essere fatte per l'anticoagulazione orale cronica nei pazienti con fibrillazione atriale (FA). Meno chiare risultano le indicazioni terapeutiche in coloro che, affetti da FA, si sottopongono a intervento di PCI con impianto di stent. La tripla terapia (doppia antiaggregazione piastrinica + anticoagulante) garantisce sicuramente un minore rischio di eventi tromboembolici (trombosi intrastent, embolia sistemica, embolia cerebrale ecc.) benché possa aumentare il rischio di eventi emorragici (in particolare gastroenterici e intracranici). Di conseguenza, la scelta del regime farmacologico terapeutico, in questo particolare gruppo di pazienti, richiede una attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Questa rassegna evidenzia come gli studi sull'argomento mostrino risultati molto distanti l'uno dall'altro, sottolineando la necessità di studi prospettici e randomizzati al riguardo, e la ricerca di valide alternative sia nell'ambito farmacologico (combinazioni antiaggregante-anticoagulante) sia in quello emodinamico (stent che richiedano una minore durata dell'antiaggregazione).

Parole chiave: fibrillazione atriale (FA), aspirina (ASA), warfarin, stent, terapia antiaggregante.

SUMMARY

Nowadays, the double antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary intervention (PCI) is widely accepted (validated); as well as the oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation (AF). On the other hand, therapeutic suggestions are not so clear in patients that have the indications for both the antiplatelets (for PCI) and the anticoagulation therapy (for AF). The combination of double antiplatelet therapy (aspirin and thienopyridine) and anticoagulant has shown a definitive advantage on reducing the risk of thrombosis/thromboembolic events (stent thrombosis, systemic thrombosis and stroke ect.), although it carries, as a consequence, an increase in bleeding complications (gastrointestinal and cerebral bleeding). Thus, the therapeutic strategy for these patients needs to be evaluated, considering the individual proportion between risk and benefit. This review remarks how studies on this topic show a wide range of results, underlining a lack of both prospectical and randomized studies and a needing of therapeutic alternatives both in drugs (antiplatelets and anticoagulant) and endovascular devices (stents needing shorter duration of antiplatelets therapy).

Key words: atrial fibrillation (AF), aspirin (ASA), warfarin, stent, antiplatelet therapy.



La fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA), il più comune disturbo del ritmo cardiaco, è una tachiaritmia sopraventricolare con funzione atriale incontrollata e deterioramento della funzione meccanica cardiaca.[1]

Dal punto di vista epidemiologico, rappresenta un terzo delle cause di ospedalizzazione per disturbi del ritmo cardiaco. Sono circa 2,3 milioni nel

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

Nord America e 4,5 milioni nell'Unione Europea le persone con FA parossistica o persistente.[1]
La prevalenza è dello 0,4-1% nella popolazione generale, raggiunge l'8% nei pazienti al di sopra degli 80 anni. L'incidenza è meno dello 0,1% all'anno in pazienti con età inferiore ai 40 anni e superiore all'1,5% nelle donne e al 2% negli uomini al di sopra degli 80 anni. Nei pazienti trattati per scompenso cardiaco l'incidenza è del 10%.[1]
Esiste una stretta correlazione con l'età, dimostrata dall'incremento del 66% dei ricoveri per FA negli ultimi 20 anni, proprio per il concomitante prolungarsi della sopravvivenza oltre che per una crescente prevalenza di malattia cardiaca cronica e per una più frequente diagnosi. L'età media di insorgenza della FA è di 75 anni e la proporzione tra uomini e donne è uguale. Al di sopra dei 75 anni la percentuale maggiore (60%) è caratteristica del sesso femminile.[1]
Una maggiore attenzione circa il management del paziente con FA è stata legittimata dalle forti implicazioni che la stessa ha su costi, morbilità e mortalità, essendo la stessa un fattore di rischio forte e indipendente per queste ultime,[2,3] e in particolar modo per il fatto che il ≈5% dei pazienti che si sottopongono ad angioplastica (PCI) presenta anche indicazione a seguire la terapia anticoagulante cronica.[4]
In tali pazienti, infatti, sussiste la necessità, da una parte, di prevenire lo stroke ischemico (rischio annuale dell'1,5% tra i 50 e 59 anni e del 23,5% tra gli 80 e 89 anni e dipendente anche da altri fattori di rischio concomitanti come ipertensione e malattia aterosclerotica carotidea) e l'occlusione arteriosa sistemica per tromboembolismo da stasi ematica in atrio sinistro, dall'altra parte di prevenire una temibile complicanza conseguente all'impianto di endoprotesi coronariche, ovvero la trombosi dello stent.
La sola terapia anticoagulante, come è stato ampiamente dimostrato in letteratura, non è in grado di garantire una protezione nei confronti della trombosi dello stent (nel 1986 nei primi 117 wallstent impiantati la trombosi, infatti, è stata del 18% con la sola terapia anticoagulante) rispetto alla doppia terapia antiaggregante (ASA + tienopiridina), la cui efficacia, associata al minor rischio di sanguinamento, ha sancito il passaggio a tale definitivo regime terapeutico.[5-10]
Allo stesso modo, la doppia terapia antiaggregante ha rivelato una inferiorità statisticamente significativa rispetto alla terapia anticoagulante nel prevenire lo stroke in pazienti con FA, come dimostrato nello studio ACTIVE W, interrotto precocemente per le chiare evidenze in questo senso (rischio annuale di eventi primari nel gruppo sottoposto a terapia anticoagulante del 3,93% versus 5,60% nella doppia terapia antiaggregante).[11]

PCI in pazienti con fibrillazione atriale

Alla luce quindi delle problematiche che presenta il paziente con FA sottoposto a rivascolarizzazione percutanea coronarica con impianto di stent, sono sorti, in tutti coloro che esercitano la professione medica, dubbi, incertezze e pareri contrastanti sull'impostazione della terapia in tali pazienti. Tutte queste incertezze nascono anche dal fatto che già sulla terapia con il solo warfarin, nei pazienti con FA, vi sono notevoli reticenze.
Infatti, molti medici esitano nel prescrivere il warfarin sia per le caratteristiche intrinseche del farmaco, che lo rendono non facilmente utilizzabile (ristretta finestra terapeutica, variabilità nella risposta su base genetica e ambientale, monitoraggio costante e continuo, compliance del paziente e informazione dello stesso) sia per le possibili gravi complicanze emorragiche.
Nei pazienti anziani soprattutto c'è una maggiore perplessità nel somministrare il warfarin.
In un sondaggio su1189 praticanti selezionati tra cardiologi, neurologi e coloro che si occupano di assistenza primaria, pochi sono favorevoli all'uso di anticoagulanti orali nei pazienti al di sopra dei 75 anni.[12]
L'anziano infatti e soprattutto le donne sono molto sensibili all'effetto anticoagulante del warfarin, necessitando di una dose di mante-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

nimento che si riduce in media di 0,5 mg per decade e perciò spesso si hanno condizioni di ipercoagulazione.[13]

In generale, ottenere una adeguata anticoagulazione è un obiettivo difficile da realizzare, che quindi complica la pianificazione terapeutica post-PCI, non facilitato dalle stesse linee guida antitetiche tra loro.[14,15]

L'ambiguità sull'argomento risulta evidente confrontando le indicazioni delle correnti linee guida americane inerenti il management dello STEMI[16] e della PCI[17] nelle quali si raccomanda la combinazione di aspirina a basse dosi (75-81 mg), clopidogrel (75 mg) e warfarin nei pazienti che richiedono una terapia anticoagulante orale cronica dopo intervento di PCI, mantenendo un INR di 2,0-2,5. In entrambe è chiaramente evidenziato come l'anticoagulazione orale, associata a uno o entrambi gli antiaggreganti principali, ponga un elevato rischio di sanguinamento che andrebbe monitorato attentamente.

Viceversa, le linee guida per il management dei pazienti con FA[1] mostrano (vista l'assenza di studi prospettici randomizzati al riguardo) una contraddizione: infatti non c'è alcuna indicazione in merito al trattamento con la tripla terapia, limitandosi a sconsigliare l'utilizzo dell'ASA nei pazienti post-PCI, nonostante non esistano trial randomizzati riguardanti l'associazione warfarin-tienopiridina post-PCI. La terapia clopidogrel (75 mg/die) + warfarin (INR 2,0-3,0) andrebbe continuata per un periodo indicato dal tipo di stent impiantato: almeno 1 mese dopo BMS (Bare Metal Stent), 3 mesi dopo SES (Sirolimus-Eluting Stent) e almeno 12 mesi dopo PES (Paclitaxel-Eluting Stent). Dopo questo periodo, in assenza di eventi coronarici, il warfarin andrebbe mantenuto come monoterapia (Tab. I).

È indiscutibile che l'utilizzo dei 3 farmaci garantisca uno stato antitrombotico/anticoagulante migliore, consentendo una minor incidenza di IMA, stroke e trombosi intrastent.[18] Una prematura sospensione della terapia antitrombotica o di quella anticoagulante aumenta rispettivamente il rischio di trombosi intrastent e di tromboembolismo arterioso sistemico.

TABELLA I.
Linee guida STEMI, PCI e FA.[15,16,1]

LINEE GUIDA STEMI

Solo terapia medica o PTCA senza stent coronarico

- **Classe I B**: In pazienti con indicazione all'anticoagulazione, aggiungere warfarin (INR 2,0-3,0) ad ASA.

PCI con stent coronarico in pazienti senza ASA-resistenza, farmaco-allergia o aumentato rischio di sanguinamento

- **Classe I A:** In pazienti con indicazione all'anticoagulazione, aggiungere warfarin (INR 2,0-3,0).
- **Classe I B:** La somministrazione di warfarin in combinazione con ASA e/o clopidogrel è associata a un aumentato rischio di sanguinamento e dovrebbe essere monitorata attentamente.
- **Classe I C:** In pazienti che richiedono warfarin, clopidogrel e ASA, è raccomandato un INR di 2,0-2,5 con basse dosi di ASA (75-81 mg) e 75 mg di clopidogrel.

IMA con FA, flutter atriale e trombo in VS

- **Classe I A:** Warfarin + antiaggregante (INR 2,0-3,0).

LINEE GUIDA PCI

In pazienti con FA parossistica o cronica e post-IMA

- **Classe I B:** La somministrazione di warfarin in aggiunta ad ASA e/o clopidogrel è associata a un aumentato rischio di sanguinamento e dovrebbe essere attentamente controllata.
- **Classe I C:** In pazienti che richiedono warfarin, ASA e clopidogrel, è raccomandato un INR target di 2,0-2,5 con basse dosi di ASA (75-81 mg) e 75 mg di clopidogrel.

LINEE GUIDA FA

PCI in pazienti con FA

- **Classe IIb C:** Durante l'ospedalizzazione per PCI il warfarin andrebbe momentaneamente sospeso; riprenderlo appena possibile mantenendo l'INR target. ASA andrebbe somministrata temporaneamente durante la sospensione del warfarin. Il regime di mantenimento dovrebbe consistere in clopidogrel (75 mg/die) + warfarin (INR 2,0-3,0) per una durata correlata allo stent impiantato, dopo questo periodo clopidogrel dovrebbe essere sospeso.
- **Classe IIb C:** Quando il warfarin viene somministrato in combinazione con clopidogrel o ASA a basse dosi, l'intensità della dose andrebbe attentamente regolata.

La tripla terapia

A sfavore della tripla terapia restano la mancanza di trial randomizzati specifici, il fatto che i pazienti con indicazione all'anticoagulazione orale cronica siano spesso dei pazienti ad alto rischio affetti da diverse comorbidità, e l'aumentato rischio di emorragie. Va detto che vi sono anche dati che dimostrano la possibilità di minimizzare il

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

rischio di sanguinamento usando alcune strategie quali l'approccio radiale, l'utilizzo preferenziale di stent non medicati (che ridurrebbe la durata della tripla terapia), l'uso degli inibitori di pompa (dal momento che la maggior parte dei sanguinamenti riportati avviene nel tratto gastroenterico) e l'esclusione di inibitori della Gp IIb-IIIa.[18]
Gli studi a oggi disponibili non sembrano chiarire i dubbi sull'argomento dividendosi tra quelli che rilevano un possibile vantaggio dell'aggiunta dell'anticoagulante orale ai regimi antitrombotici "standard" e quelli che, viceversa, si schierano dalla parte di una sostanziale inefficacia.

Gli studi a favore della tripla terapia

In un'analisi retrospettiva effettuata su una coorte di pazienti con FA e sottoposti a intervento di PCI, Ruiz-Nodar e collaboratori[19] hanno valutato l'incidenza degli endpoint a lungo termine fra coloro che alla dimissione avevano ricevuto la terapia anticoagulante orale e coloro che invece non avevano ricevuto tale indicazione. I risultati non hanno mostrato una significativa differenza tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda la ricorrenza di sanguinamenti maggiori. Inoltre, l'anticoagulazione in aggiunta alla doppia terapia antiaggregante migliorava la sopravvivenza libera da eventi ischemici (morte, IMA, o rivascolarizzazione del vaso target), così come anche l'incidenza di mortalità in generale. I due regimi farmacologici non mostravano significative differenze per la trombosi intrastent subacuta e tardiva. Un ulteriore dato rilevante è quello che l'80% dei pazienti aveva un $CHADS_2$ score ≥ 2, quindi un rischio di stroke da intermedio ad alto (Tab. II). Questi risultati hanno portato gli autori a concludere che, nei pazienti con FA a basso rischio di sanguinamento che affrontano una procedura di PCI, la tripla terapia dovrebbe essere preferita.
Prendendo in considerazione un importante elemento che è quello dell'utilizzo degli stent medicati (DES) che, evidentemente, allungano i tempi richiesti per una antiaggregazione soddisfacente, Safoff e collaboratori[20] hanno studiato una popolazione di pazienti che seguivano una terapia anticoagulante da più di 6 mesi per differenti motivi (FA, protesi valvolari, trombosi venosa profonda ecc.) al momento dell'impianto dello stent. In base all'elevato rischio di incorrere in eventi trombotici (criteri clinici ed ecocardiografici) i pazienti ricevevano la tripla terapia, mentre coloro i quali erano considerati a basso rischio ricevevano la sola doppia terapia antiaggregante.
I criteri utilizzati per stabilire chi necessitasse della tripla terapia erano la presenza di protesi valvolari cardiache, un trombo recente in una delle camere cardiache, embolia polmonare o trombosi venosa profonda. I pazienti con FA ricevevano la tripla terapia se presentavano almeno una delle seguenti condizioni: storia di stroke / tromboembolismo, insufficienza cardiaca con una FE ≤ 30%, atrio sinistro ≥ 50 mm, stenosi mitralica, rigurgito mitralico di grado ≥ 2.
I risultati hanno mostrato l'assenza di una significativa differenza tra i due gruppi per l'endpoint primario (mortalità, IMA, trombosi intrastent e stroke) sia alla fine del trattamento antitrombotico relativo all'impianto dello stent, sia a 2 anni.

TABELLA II.
Rischio stroke e raccomandazioni terapeutiche in base al $CHADS_2$ score. Recente scompenso cardiaco (+1), ipertensione (+1), età ≥ 75 (+1), diabete mellito (+1), precedente stroke o TIA (+2).

$CHADS_2$ score	Rischio stroke per 100 pz/anno	Livello $CHADS_2$ di rischio	Raccomandazione warfarin
0	1,9	Basso	No
1	2,8	Basso	No
2	4,0	Moderato	Sì
3	5,9	Moderato	Sì
4	8,5	Alto	Sì
5	12,5	Alto	Sì
6	18,2	Alto	Sì

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

Simili risultati si osservavano per l'incidenza di sanguinamenti. Gli autori suggeriscono come, in questi pazienti, la tripla terapia non comporti un maggior rischio di sanguinamento, se iniziata sulla base di predefiniti criteri clinici ed ecocardiografici e mantenendo un INR fra 2,0 e 2,5. Dati, questi, che appaiono in linea con quelli delle linee guida riguardanti la PCI.

Chiaramente il tipo di stent impiantato è un argomento fondamentale: dopo BMS una durata della tripla terapia di 1 mese appare essere un intervallo di tempo accettabile, mentre, dopo DES, la durata dovrebbe essere allungata ad almeno 3 mesi, con continuazione poi dell'anticoagulazione orale aggiunta a un singolo agente anti-piastrinico.[21,22]

In uno studio retrospettivo[23] sono stati analizzati i dati a 6 mesi di una coorte di pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) trattati con impianto di stent che avevano ricevuto doppia (il 28,5% aveva un DES) o singola (il 22,6% aveva un DES) terapia antiaggregante in combinazione con warfarin. I risultati mostravano simili percentuali di morte e IMA. I sanguinamenti maggiori intraospedalieri erano anch'essi simili nei due gruppi. Va detto che la ridotta ampiezza dei gruppi studiati e la mancanza di dati sul sanguinamento a 6 mesi restano delle importanti limitazioni dello studio.

Porter e collaboratori[24] hanno sostenuto l'efficacia della tripla terapia a 30 giorni vista la non elevata incidenza di sanguinamenti in pazienti post-PCI con indicazione al warfarin. Tuttavia questo ultimo studio non ha un gruppo di controllo affinché possa essere valutata la significatività statistica degli outcome, né prende in considerazione i risultati riguardanti la trombosi intrastent.

Sul rischio di sanguinamento Nguyen e collaboratori[25] hanno analizzato in modo retrospettivo una coorte di pazienti con STEMI che avevano ricevuto terapia fibrinolitica valutando come, a 30 giorni, sia il tasso di sanguinamenti maggiori sia quello di sanguinamenti minori di coloro i quali avevano seguito la tripla terapia, rispetto a chi invece aveva ricevuto la doppia terapia antiaggregante, non fossero sostanzialmente differenti. Simili i risultati nel sottogruppo sottoposto a PCI durante l'ospedalizzazione. Risultati che suggeriscono la possibile sicurezza dei 3 farmaci combinati nei pazienti con STEMI.

Il rischio di sanguinamento sembra poter essere controllato tramite il mantenimento dell'INR entro determinati valori.

Rossini e collaboratori[26] hanno valutato l'outcome a lungo termine (follow-up di 18 mesi) in pazienti con indicazione all'anticoagulazione orale cronica (escludendo l'indicazione delle protesi valvolari) che ricevevano l'impianto di stent coronarico, evidenziando come il rischio di sanguinamento non fosse differente tra il gruppo "tripla terapia" e quello "doppia terapia" se l'INR rimaneva tra 2,0 e 2,5 considerando così un INR maggiore o uguale a 2,6 un fattore predittivo indipendente di sanguinamento.

Gli studi contrari alla tripla terapia

In altre casistiche, in pazienti con impianto di stent e indicazione all'anticoagulazione cronica (42% con DES), i regimi contenenti l'anticoagulante orale (la maggior parte con tripla terapia) mostravano minore efficacia a 12 mesi (endpoint: morte, IMA, rivascolarizzazione vaso target o trombosi intrastent) rispetto ai regimi antitrombotici senza l'anticoagulante (41% con DES e il più frequente ASA + clopidogrel), con un rischio di sanguinamento 3 volte più alto nel primo gruppo, nonostante non ci fossero sostanziali differenze nel singolo rischio di stroke. Dati questi che hanno portato gli autori a considerare deludente la prognosi a lungo termine dei pazienti trattati con warfarin, a prescindere dalle combinazioni usate.[22]

Oxford e collaboratori, nonostante l'assenza di eventi coronarici nella popolazione di studio, sostengono l'elevato rischio di sanguinamento nella tripla terapia post-stenting.[27] Perplessità sull'argomento sono state avanzate anche da autori che non hanno ritenuto vantaggiosa l'aggiunta del warfarin alla terapia antiaggregante vista la non-riduzione del rischio di re-infarto in pazienti sottoposti a PCI, a fronte invece di un aumentato rischio di incorrere

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

nella necessità di trasfusione.[28] Alcune analisi[29] hanno anche quantizzato come il rischio di sanguinamento aumentasse di 5 volte quando si aggiungeva l'anticoagulante orale alla doppia terapia antitrombotica. Occorre però sottolineare come in questa casistica non sia stato valutato un parametro fondamentale come la trombosi intrastent. Appaiono abbastanza nette anche le conclusioni di De Eugenio e collaboratori[30] che su una coorte di pazienti studiata in modo retrospettivo arrivano a considerare il warfarin, dopo intervento di PCI, un fattore predittivo indipendente di sanguinamento. In una recente casistica,[31] pazienti che seguivano la tripla terapia mostravano, su un follow-up medio di 21 mesi, un incremento del rischio di sanguinamento (soprattutto nel primo mese) non mostrando però significative differenze tra coloro cui era stato impiantato un BMS e coloro che invece avevano ricevuto un DES. Lo stent medicato si mostrava notevolmente più efficace sul rischio di rivascolarizzazione del vaso target.

Orientamenti futuri

Dati importanti sull'argomento potrebbero provenire da quello che si propone essere il primo studio multicentrico prospettico randomizzato[32] nel valutare l'ipotesi che, dopo impianto di stent in pazienti con necessità di terapia anticoagulante orale, la combinazione di warfarin e clopidogrel (75 mg/die) sia sicura come la tripla terapia e superiore a quest'ultima come prevenzione di complicanze trombotiche. Tale studio prevede un follow-up alla dimissione ospedaliera, a 30 giorni e a un anno per un endpoint primario costituito da eventi di sanguinamento minore, moderato o severo e un endpoint secondario in cui al sanguinamento si aggiunge anche l'incidenza di morte, IMA, stroke, embolizzazione sistemica, rivascolarizzazione del vaso target e trombosi intrastent.

Risultati promettenti derivano da un recente studio[33] riguardante il confronto tra warfarin e dabigatran, un nuovo farmaco anticoagulante inibitore diretto della trombina. Tale farmaco, testato alla dose di 110 mg/die (2 volte al giorno), si è rilevato non inferiore al warfarin per gli outcome di stroke ed embolia sistemica, mostrando una significativa minore incidenza di sanguinamenti. Alla dose di 150 mg/die (2 volte al giorno) l'incidenza dei suddetti outcomes risulta più bassa senza aumentare il rischio emorragico. Interessante il fatto che all'interno della popolazione di studio ci siano anche pazienti che assumono aspirina o altri agenti antipiastrinici.

L'introduzione di farmaci anticoagulanti orali con farmacocinetica e farmacodinamica prevedibile e senza la necessità di un monitoraggio routinario della coagulazione potrà essere sicuramente di beneficio sia per i medici sia per i pazienti. Benché i risultati abbiano mostrato un'aumentata incidenza di IMA nel gruppo dabigatran, tale studio mostra come questo nuovo anticoagulante possa aprire in futuro una nuova frontiera nel possibile management post-PCI.

Un'ulteriore proposta potrebbe essere l'approccio emodinamico tramite impianto di device capace di occludere l'auricola sinistra[34] (sede preferenziale di localizzazione trombotica dell'atrio sinistro) come alternativa al trattamento anticoagulante orale. Di recente è stata sottolineata la non-inferiorità di tale device rispetto al controllo farmacologico tramite warfarin in pazienti con FA non valvolare per l'endpoint di stroke, morte cardiovascolare ed embolizzazione sistemica.

Conclusioni

Probabilmente il migliore approccio al paziente con FA post-PCI sta nello stratificarne il rischio bilanciando fondamentalmente il rischio di embolizzazione e quello di sanguinamento (Fig. 1). In questo senso uno strumento utile sembra essere il calcolo del $CHADS_2$ score,[35] il quale stima il rischio di stroke nei pazienti con FA valutando una serie di comorbidità cui viene dato un punteggio sulla scorta del quale è possibile orientare l'approccio terapeutico (Tab. II).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

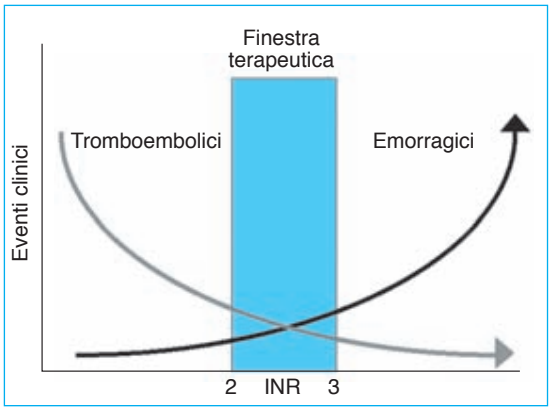


Figura 1.
Variazione del rischio tromboembolico/emorragico in base all'INR.

TABELLA III.
Rischio sanguinamento secondo l'Outpatient Bleeding Risk Index. Età ≥ 65 (+1), storia di sanguinamento gastroenterico (+1), stroke pregresso (+1), IMA recente (+1), creatinina sierica ≥ 1,5 mg/dL (+1), severa anemia: HCT < 30% (+1), diabete mellito (+1).

SCORE	Rischio sanguinamento per 100 pz/anno	Livello di rischio
0	3	Basso
1-2	12	Intermedio
≥3	48	Alto

Il passo successivo potrebbe essere la valutazione del rischio di sanguinamento attraverso l'Outpatient Bleeding Risk Index[36] (Tab. III). Su questi elementi Sourgounis e collaboratori[37] hanno provato a suggerire un possibile algoritmo terapeutico: nel paziente cui è impiantato uno stent e con la necessità di anticoagulazione cronica a basso rischio embolico, all'impianto di un BMS potrebbero seguire la doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel) per un mese (12 mesi laddove si impianti un DES) e poi il mantenimento con ASA + warfarin. Nel caso in cui invece il rischio embolico risulti moderato-alto, l'evidente e inderogabile necessità dell'anticoagulazione cronica imporrebbe anche la valutazione del rischio emorragico. Secondo gli autori nei pazienti a medio-elevato rischio di sanguinamento bisognerebbe evitare l'impianto di un DES indicando la tripla terapia per un mese e continuando poi con l'associazione ASA-warfarin. Laddove un possibile evento emorragico sia considerato poco probabile, potrebbe essere presa in considerazione la tripla terapia per un mese (dopo BMS) o 12 mesi (dopo DES) continuando poi la terapia con ASA + warfarin. Chiaramente in questi pazienti va tenuto in forte considerazione il rischio individuale di restenosi e/o trombosi dello stent impiantato (Tab. IV).

Una possibile strategia potrebbe riguardare la scelta di un DES capace di ridurre il tempo necessario della terapia antiaggregante. Il recente studio MATRIX ha dimostrato come l'impianto dello Janus Flex Carbostent (uno stent a eluizione di tacrolimus con un nuovo e innovativo sistema di rilascio) sia sicuro ed efficace quando seguito da doppia terapia antiaggregante della durata di soli 2 mesi.[38]

Infine un'ulteriore alternativa potrebbe essere

TABELLA IV.
Proposta terapeutica antitrombotica in pazienti post-PCI che necessitano di anticoagulazione orale cronica.

		RISCHIO RIVASCOLARIZZAZIONE VASO TARGET		
		BASSO	**MODERATO**	**ALTO**
RISCHIO SANGUINAMENTO	**BASSO**	Scelta personalizzata di BMS (TT per 1 mese) o DES (TT per 1 anno seguita da basse dosi di ASA + warfarin)*	DES e TT per ≥ 1 anno	DES e TT per ≥ 1 anno
	MODERATO	BMS con TT per 1 mese, seguita da basse dosi di ASA + warfarin* Evitare DES	Analisi rischio/beneficio personalizzata, con BMS e TT per 1 mese o DES e TT per ≥ 1 anno	DES e TT per ≥ 1 anno seguita da basse dosi di ASA + warfarin
	ALTO	BMS con TT per 1 mese, seguita da basse dosi di ASA + warfarin* Evitare DES	BMS con TT per 1 mese, seguita da basse dosi di ASA + warfarin* Considerare CABG	DES e TT per ≥ 1 anno seguita da basse dosi di ASA + warfarin* Considerare CABG

*Clopidogrel + warfarin in alternativa. BMS: Bare Metal Stent, DES: Drug Eluting Stent; TT: Tripla Terapia; ASA: Aspirina; CABG: By Pass Aorto-Coronarico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

l'utilizzo di stent Genous che, grazie alla presenza in superficie di anticorpi anti-CD34, permette una riendotelizzazione più rapida, necessitando di una terapia antiaggregante che si è dimostrata valida anche solo per la durata di 2 settimane. Questi risultati mostrano come l'utilizzo di tali stent potrebbe semplificare i regimi terapeutici in coloro che necessitano di una anticoagulazione cronica riducendo il tempo di sovrapposizione con la terapia antitrombotica.[39]

Bibliografia

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006;114:e257-e354.
2. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al.: Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results 726 ACC/AHA/ESC Guidelines from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
3. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al.: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
4. Oudot A, Steg PG, Danchin N, et al.: Impact of chronic oral anticoagulation on management and outcomes of patients with acute myocardial infarction: data from the RICO survey. *Heart* 2006;92(8):1077-83.
5. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al.: Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998;98(16):1597-603.
6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al.: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
7. Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, et al.: Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996;94(7):1519-27.
8. Foussas S, Alexopoulos D, Stefanadis C, et al.: Antiplatelet is superior to anticoagulant treatment after coronary stenting: fewer coronary and other events within 30 days after stenting. *Angiology* 2000;51(4):289-94.
9. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al.: Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98(20):2126-32.
10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al.: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-95.
11. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J et al.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
12. Bode C, Verheugt F W A. The need for new oral anticoagulants in clinical practice: an introduction. *J Cardiovasc Med* 2009;10(8):593-594
13. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al.: Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005;127(6):2049-56.
14. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al.: Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(9):1729-36.
15. Friberg L, Hammar N, Ringh M, et al.: Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006;27(16):1954-64.
16. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al.: 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2008;117:261-95.
17. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al.: 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With STElevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2008;117:296-329.
18. Rubboli A, Halperin JL. Pro: "Antithrombotic therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel is the

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.137.183.14 Thu, 25 Apr 2024, 23:50:52

recommended regime in anticoagulated patients who present with an acute coronary syndrome and/or undergo percutaneous coronary interventions". *Thromb Haemost* 2008;100:752-3.
19. Ruiz-Nodar J, Marin F, Antonio Hurtado J, et al.: Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818-25.
20. N. Sarafoff, G. Ndrepepa, J. Mehilli, et al.: Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation. *J Intern Med* 2008;264(5):472-80.
21. Rubboli A, Halperin JL, Juhani Airaksinen KE, et al.: Antithrombotic therapy in patiens treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-36.
22. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al.: Safety and efficacy of combined antiplatelet–warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726-32.
23. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al.: Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007;28:1717-22.
24. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, et al.: Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:56-61.
25. Nguyen MC, Murphy SA, Mega JL, et al.: Triple therapy (TTx): ASA, thienopyridine and oral anticoagulation (OA) therapy following ST elevation myocardial infarction (STEMI): is it safe? (Abstract) *Circulation* 2007;116(suppl II):II-483.
26. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al.: Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1618-23.
27. Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al.: Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463-467.
28. Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, et al.: Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interven Cardiol* 2005;18:163-6.
29. Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al.: Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-4.
30. DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M, et al.: Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long term warfarin therapy. *Pharmacother* 2007;27:691-6.
31. Rogacka R, Chieffo A, Michev I, et al.: Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. (Abstract) *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(1):56-61.
32. Dewilde W, Berg JT. Design and rationale of the WOEST trial: What is the Optimal antiplatElet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing (WOEST). *Am Heart J* 2009;158(5):713-8.
33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139.
34. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al.: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-42.
35. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
36. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105(2):91-9.
37. Sourgounis A, Lipiecki J, Lo TS, Hamon M. Coronary stents and chronic anticoagulation. *Circulation* 2009;119(12):1682-8.
38. Piscione F, Marraccini P, De Luca G, et al.: Multicenter Experience with Janus Flex Carbostent in Patients Treated with Short Dual-Antiplatelet Treatment, 2 or 6 Months: The MATRIX Study. *Am J Card* 2009;103:1B-128B.
39. Piscione F, Cassese S, Galasso G, et al.: A new approach to percutaneous coronary revascularization in patients requiring undeferrable non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2009, Aug 21 [Epub ahead of print].

Indirizzo per la corrispondenza
Federico Piscione
Dipartimento di Medicina Clinica,
Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche,
Università degli Studi di Napoli Federico II
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
Tel.: +390817462234
Fax: +390817462229
E-mail: piscione@unina.it