

Gestione della terapia antitrombotica nei pazienti con sanguinamento dopo angioplastica coronarica

Piera Capranzano, Bruno Francaviglia, Davide Capodanno, Corrado Tamburino

Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università degli Studi, Catania

Bleeding is a frequently encountered complication in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) treated with a dual antiplatelet therapy regimen with aspirin plus an oral inhibitor of the P2Y₁₂ platelet receptor (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) or with the combination of antiplatelet drugs and an anticoagulant in patients who have a specific indication for chronic anticoagulation therapy such as atrial fibrillation. The management of antithrombotic therapy during post-PCI bleeding is considerably challenging due to the intrinsic difficulty in estimating the balance between the bleeding risk – increased by antiplatelet and/or anticoagulant therapy – and the thrombotic risk associated with the possible discontinuation of these drugs. Currently, there are no data derived from dedicated studies in this setting and therefore the management of antithrombotic therapy in patients who suffer a hemorrhagic complication after PCI is guided by consensus documents that provide suggestions for the different types of bleeding, based on the severity of the latter. In light of the European documents available, this article will discuss the possible management strategies of antithrombotic therapy (antiplatelet and/or anticoagulant) in the different types of bleeding that can occur in patients undergoing PCI.

Key words. Antithrombotic therapy; Bleeding risk; Dual antiplatelet therapy; Percutaneous coronary intervention.

G Ital Cardiol 2020;21(2 Suppl 1):345-415

INTRODUZIONE

Il sanguinamento è una complicanza di frequente riscontro nei pazienti sottoposti ad intervento percutaneo di angioplastica coronarica (PCI) in trattamento con la duplice antiaggregazione piastrinica (DAPT) con aspirina ed un inibitore orale del recettore piastrinico P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) o con la combinazione della terapia antiplastrinica ed un anticoagulante nei pazienti che hanno un'indicazione specifica all'anticoagulazione in cronico come, ad esempio, la fibrillazione atriale^{1,2}. Gli studi randomizzati hanno mostrato che sanguinamenti maggiori si verificano con un'incidenza che varia dall'1% all'8% dei casi entro 30 giorni da una sindrome coronarica acuta (SCA)³. Inoltre, nei pazienti sottoposti a PCI con concomitante fibrillazione atriale, sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti si verificano entro 6 mesi nel 16-20% dei soggetti in regime di tripla terapia antitrombotica in cui un anticoagulante è aggiunto alla DAPT e in circa il 10% di quelli in doppia associazione terapeutica di un anticoagulante insieme ad un singolo antiplastrinico^{4,5}. Infine, è importante sottolineare che circa lo 0.2-0.6% dei pazienti con SCA sviluppa annualmente un'emorragia intracranica durante terapia antiplastrinica³. Tali percentuali aumentano notevolmente se consideriamo l'ampio spettro di sanguinamenti che si possono osservare du-

rante terapia antitrombotica dopo PCI, da quelli minimi fino a quelli minacciosi per la vita. Sebbene solo i sanguinamenti più severi siano stati correlati ad un aumento della mortalità e richiedano interventi specifici immediati, anche i sanguinamenti lievi o moderati richiedono misure adeguate a evitare le possibili complicanze legate ad una inappropriata gestione della terapia antitrombotica⁶⁻⁸. In generale i pazienti che sviluppano un sanguinamento in corso di DAPT e tripla o duplice terapia antitrombotica prescritta dopo PCI rappresentano una popolazione di complessa gestione a causa dell'intrinseca difficoltà nella stima del bilancio tra il rischio emorragico – aumentato dalla terapia antiplastrinica e/o anticoagulante – e il rischio trombotico associato all'eventuale interruzione dei farmaci antitrombotici dopo la PCI. Attualmente non vi sono dati derivati da studi dedicati e pertanto la gestione della terapia antitrombotica nei pazienti che presentano sanguinamento dopo PCI è guidata da documenti di consenso che forniscono suggerimenti per i diversi tipi di emorragia. In particolare, una guida pratica per la gestione dei pazienti sottoposti a PCI che sviluppano un sanguinamento durante terapia antitrombotica si può trovare in un documento di consenso del Gruppo di Lavoro sulla Trombosi della Società Europea di Cardiologia⁹, e in alcuni suggerimenti schematizzati all'interno delle linee guida europee focalizzate sulla terapia antiaggregante nei pazienti con malattia coronarica, pubblicate nel 2017². Com'è facilmente intuibile le strategie di gestione della terapia antitrombotica durante un sanguinamento dipendono largamente non solo dalla gravità con cui si manifesta quest'ultimo – spesso derivabile facilmente dai dati clinici – ma anche dal rischio trombotico coronarico che presenta sovente una intrinseca e maggiore difficoltà di stima⁹.

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Piera Capranzano Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università degli Studi, Via Santa Sofia 78, 95125 Catania
e-mail: pcapranzano@gmail.com

Partendo da queste premesse nel presente articolo saranno discusse, alla luce dei citati documenti europei, le possibili strategie di gestione della terapia antitrombotica nelle diverse tipologie di sanguinamento che possono manifestarsi nei pazienti sottoposti a PCI.

STRATEGIE DI GESTIONE DELLA DUPLICE TERAPIA ANTIAGGREGANTE DURANTE UN SANGUINAMENTO

La riduzione del periodo previsto di DAPT è una delle possibili strategie da applicare nei pazienti che sviluppano un sanguinamento dopo la PCI durante terapia antitrombotica. Tale strategia deve essere basata sulle attuali raccomandazioni delle linee guida e sul bilancio tra rischio trombotico ed emorragico, come descritto nel successivo paragrafo^{1,2}.

Se il sanguinamento avviene durante la DAPT con prasugrel o ticagrelor in aggiunta all'aspirina, una possibile strategia di gestione di tale associazione terapeutica è rappresentata dalla cosiddetta "de-escalation" dell'inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂, che consiste cioè nel sostituire i più potenti inibitori prasugrel e ticagrelor col meno potente clopidogrel al fine di ottenere una inibizione piastrinica meno intensa, condizione associata ad un minor rischio di sanguinamento^{10,11}; tale strategia ha il vantaggio di permettere spesso la prosecuzione della DAPT e può risultare particolarmente utile soprattutto quando l'episodio emorragico si verifica in prossimità dell'intervento di PCI o comunque entro il periodo raccomandato di durata della duplice inibizione piastrinica. Le evidenze cliniche e le attuali indicazioni che sono a fondamento della "de-escalation" sono riportate più avanti.

La strategia che comporta la sospensione di qualunque terapia antiplastrinica andrebbe invece riservata solo ai casi di sanguinamento severo, persistente anche con un singolo antiplastrinico, oppure in caso di sanguinamenti minacciosi per la vita come descriveremo appresso nelle sezioni dedicate a tali specifiche emorragie.

Riduzione della durata della duplice terapia antiaggregante

Le attuali raccomandazioni sulla durata ottimale della DAPT dopo trattamento con PCI sono incluse nelle più recenti linee guida europee sulla rivascularizzazione miocardica pubblicate nel 2018, nelle quali sono state riprese le indicazioni precedentemente riportate nel documento delle linee guida del 2017, incentrato sulla terapia antiaggregante nei pazienti con malattia coronarica^{1,2}. In tali documenti le raccomandazioni sulla durata della DAPT sono state stratificate in base a due caratteristiche principali: 1) la presentazione clinica, e 2) il rischio di sanguinamento del paziente.

Nei pazienti con malattia coronarica cronica stabile che vengono sottoposti a PCI con impianto di stent, la DAPT con aspirina più clopidogrel è generalmente raccomandata in classe IA per 6 mesi, indipendentemente dal tipo di stent usato tra quelli non riassorbibili. Tuttavia, in tali pazienti che si presentano con un elevato rischio di sanguinamento, come stimabile ad esempio mediante uno score PRECISE-DAPT ≥ 25 , la DAPT dovrebbe essere considerata per soli 3 mesi (classe di raccomandazione IIaA); se anche il periodo di soli 3 mesi dovesse destare dubbi circa la sua sicurezza, la DAPT potrebbe essere allora considerata per un solo mese (classe di raccomandazione IIbC).

Nei pazienti sottoposti a PCI in ragione di una SCA, la DAPT viene generalmente raccomandata per 12 mesi (classe di raccomandazione IA). Tuttavia, in presenza di un elevato rischio di sanguinamento (PRECISE-DAPT ≥ 25) dovrebbe essere considerata l'interruzione della DAPT a 6 mesi (classe di raccomandazione IIaB). Nei pazienti con SCA, la sospensione della DAPT prima dei 6 mesi, soprattutto nei primi 3 mesi, è stata associata ad un aumentato rischio di eventi ischemici, e pertanto andrebbe riservata ai casi di sanguinamento severo o minaccioso per la vita¹².

La singola terapia antiplastrinica con aspirina è attualmente raccomandata come strategia antitrombotica di prevenzione secondaria da effettuare in cronico dopo la sospensione della DAPT che prevede quindi, classicamente, l'interruzione dell'inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ piuttosto che dell'aspirina. Tuttavia, recentemente, sono emerse diverse evidenze cliniche da studi randomizzati che hanno confrontato la strategia standard di DAPT per 12 mesi vs il trattamento con DAPT effettuata solamente per 1 o 3 mesi dopo la PCI, seguito – per il restante periodo – dalla monoterapia antiplastrinica con ticagrelor o clopidogrel anziché con aspirina¹³⁻¹⁵. In tali studi la singola antiaggregazione con un inibitore piastrinico del recettore P2Y₁₂ dopo la sospensione precoce della DAPT è stata associata ad una riduzione dei sanguinamenti senza un aumento significativo degli eventi ischemici rispetto al trattamento convenzionale di DAPT per 12 mesi¹³⁻¹⁵. Pertanto, sulla base di questi studi, la sospensione dell'aspirina rispetto a quella dell'inibitore piastrinico del recettore P2Y₁₂ potrebbe rappresentare un'opzione plausibile nei casi di sanguinamento in cui si rende opportuno sospendere prematuramente la DAPT e soprattutto nei casi stratificati come a maggior rischio trombotico.

Nei pazienti con PCI e concomitante fibrillazione atriale le linee guida europee raccomandano come strategia di scelta la tripla terapia antitrombotica (DAPT più anticoagulante) per almeno 1 mese dopo la PCI o, in alternativa, nei pazienti che presentano un elevato rischio di sanguinamento, la doppia terapia antitrombotica (un solo antiaggregante più un anticoagulante)^{1,2}. Tuttavia, da quando tali linee guida sono state rilasciate, nuovi trial clinici hanno mostrato che la doppia terapia antitrombotica costituita dalla combinazione di un anticoagulante orale diretto con un inibitore piastrinico (prevalentemente clopidogrel) è in grado di ridurre significativamente i sanguinamenti senza eccesso di eventi ischemici rispetto alla tripla terapia antitrombotica con DAPT e warfarin, supportando così l'uso precoce della duplice terapia antitrombotica immediatamente dopo la fase peri-procedurale in gran parte dei pazienti^{4,5}. Pertanto, anche un sanguinamento lieve in corso di tripla terapia antitrombotica potrebbe ragionevolmente giustificare il passaggio alla doppia associazione (per es. anticoagulante orale diretto e clopidogrel) subito dopo il compimento di un periodo post-procedurale di almeno 1 settimana.

"De-escalation" dell'inibitore piastrinico del recettore P2Y₁₂
In diversi studi farmacodinamici la sostituzione del prasugrel o del ticagrelor con il clopidogrel durante DAPT, definita come "de-escalation", è stata associata ad una significativa riduzione dei livelli di inibizione piastrinica^{10,11}. Le implicazioni sulla sicurezza e l'efficacia di tale effetto farmacodinamico sono state valutate in due studi randomizzati, il TOPIC e il TROPICAL-ACS^{16,17}. Lo studio TOPIC ha confrontato l'incidenza ad 1 anno dell'endpoint clinico netto (un composito

di eventi ischemici ed emorragici) in un gruppo di pazienti (n=322) con SCA che ad 1 mese dopo la PCI veniva sottoposto alla "de-escalation" da prasugrel o ticagrelor a clopidogrel senza la guida di un test di funzionalità piastrinica vs un altro gruppo (n=323) trattato con la strategia convenzionale di DAPT con prasugrel o ticagrelor per 1 anno¹⁶. La strategia di "de-escalation" è stata associata ad una minore incidenza ad 1 anno dell'endpoint composito, con una differenza tra i due gruppi guidata da una riduzione significativa dei sanguinamenti ed una incidenza simile di eventi ischemici totali¹⁶. Lo studio TROPICAL-ACS ha incluso un totale di 2610 pazienti con SCA sottoposti a PCI per esplorare la non inferiorità di una strategia di "de-escalation" guidata dal test di inibizione piastrinica (aspirina + prasugrel per 1 settimana dopo la PCI seguito da 1 settimana di aspirina + clopidogrel, e successiva terapia di mantenimento con proseguimento di clopidogrel o con ripresa di prasugrel in base ai risultati del test piastrinico effettuato alla fine della seconda settimana dopo la PCI) rispetto al trattamento convenzionale con DAPT per 12 mesi mediante prasugrel ed aspirina¹⁷. In questo studio, la strategia di "de-escalation" guidata dal test di inibizione piastrinica è risultata non inferiore al trattamento standard in termini di beneficio clinico netto ad 1 anno dopo la PCI¹⁷. Sebbene non sia stata osservata una riduzione significativa dei sanguinamenti, molto verosimilmente da attribuire al fatto che diversi pazienti del gruppo randomizzato alla "de-escalation" guidata dal test piastrinico ritornava alla terapia con prasugrel per il riscontro di una risposta inibitoria subottimale con clopidogrel, con la "de-escalation" non è stato osservato un incremento degli eventi ischemici totali¹⁷. Questi due studi, non avendo potere statistico sufficiente per valutare gli endpoint di ischemia, non permettono tuttavia di porre conclusioni definitive sull'efficacia clinica della "de-escalation". Pertanto, le linee guida sulla rivascularizzazione miocardica del 2018 raccomandano che la "de-escalation" dell'inibitore piastrinico P2Y₁₂ guidata dal test di inibizione piastrinica potrebbe (raccomandazione di classe IIb) essere considerata come un'alternativa alla classica DAPT con gli inibitori più potenti in pazienti selezionati, ad elevato rischio di sanguinamento¹. Tuttavia, è ragionevole ritenere che in condizioni di chiara necessità clinica la "de-escalation", anche senza test di funzionalità piastrinica, rappresenti una valida opzione nei pazienti che presentano un sanguinamento lieve o moderato persistente in corso di doppia antiaggregazione con prasugrel o ticagrelor.

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA NEI DIVERSI TIPI DI SANGUINAMENTO

Sanguinamenti minimi

I sanguinamenti minimi comprendono quelli che non richiedono alcun intervento medico o ulteriore valutazione. Tali sanguinamenti comprendono per esempio le ecchimosi e i lividi cutanei, l'epistassi autolimitantesi e il sanguinamento congiuntivale di lieve entità. In questi casi di sanguinamenti minimi non è necessario sospendere alcun farmaco antiplastrinico o anticoagulante, inclusa la DAPT o la tripla terapia antitrombotica. Come misure generali, in questi casi è importante assicurare il paziente circa la scarsa rilevanza clinica di tali eventi. Inoltre, si rende necessario educare il paziente sull'importanza di un'adeguata aderenza al regime terapeutico prescritto.

Infatti, i sanguinamenti minimi possono avere implicazione prognostica indiretta in quanto frequentemente portano all'interruzione inappropriata della terapia antitrombotica⁸.

Sanguinamenti lievi

Le emorragie possono essere definite lievi quando sono tali da rendere opportuna una valutazione medica ma non necessitano di ospedalizzazione. Possiamo, ad esempio, considerare tra queste: l'epistassi che non tende ad autolimitarsi, il sanguinamento congiuntivale di entità moderata, l'emorragia gastrointestinale o genito-urinaria senza significativa perdita di emoglobina (riduzione <3 g/dl rispetto al valore basale del paziente) o l'emottisi lieve. Come indicato in Figura 1, la DAPT potrebbe essere continuata, considerando tuttavia l'opportunità di effettuarla per il periodo più breve possibile raccomandato dalle linee guida. Inoltre, se l'evento emorragico si è verificato durante DAPT con i più potenti inibitori del recettore P2Y₁₂ prasugrel o ticagrelor, può essere presa in considerazione l'eventuale "de-escalation" al clopidogrel. Nel caso in cui un sanguinamento lieve dovesse occorrere durante tripla terapia antitrombotica, è consigliabile interrompere uno dei due antiaggreganti, preferibilmente l'aspirina, continuando con la doppia terapia con clopidogrel in aggiunta all'anticoagulante orale.

Sebbene i sanguinamenti lievi non richiedano trattamenti di sostegno mediante trasfusioni, tra le misure generali è importante incentivare e supportare l'aderenza del paziente al regime antitrombotico raccomandato, spiegandone il favorevole rapporto rischio-beneficio e – soprattutto – è fondamentale identificare e trattare i fattori di rischio e le possibili cause sottostanti il sanguinamento osservato, come ad esempio l'ulcera peptica, le emorroidi o eventuali neoplasie non ancora diagnosticate (Figura 1). Il sanguinamento potrebbe infatti rappresentare la prima manifestazione di una neoplasia sia nella popolazione generale sia tra i pazienti con malattia cardiovascolare in trattamento con antitrombotici. In una recente sottoanalisi del trial COMPASS, che ha confrontato l'efficacia in prevenzione secondaria dell'aggiunta di rivaroxaban 2.5 mg all'aspirina rispetto alla monoterapia con sola aspirina, è stato rilevato che tra i pazienti con una nuova diagnosi di tumore gastrointestinale e genitourinario, il 31.5% e il 24.2% di questi, rispettivamente, ha ricevuto la diagnosi di neoplasia in seguito ad un sanguinamento manifestatosi nella sua sede specifica¹⁸. Tali risultati suggeriscono pertanto che qualunque sanguinamento gastrointestinale o genitourinario, anche se di lieve entità, dovrebbe indurre alla ricerca di una possibile neoplasia sottostante.

Sanguinamenti moderati

Un sanguinamento si definisce di moderata entità quando è associato ad una significativa perdita di emoglobina (compresa fra 3 e 5 g/dl) rispetto al valore basale del paziente o se richiede l'ospedalizzazione, ma in assenza di rapida progressione dell'anemizzazione e comunque con paziente emodinamicamente stabile. Le opzioni di gestione della terapia antitrombotica durante sanguinamenti moderati dopo PCI sono elencate in Figura 2. Nel caso in cui l'emorragia si dovesse verificare prima del completamento del periodo minimo di DAPT raccomandato in relazione alla specifica presentazione clinica, qualora il paziente si trovi in terapia con clopidogrel e il sanguinamento residuo non determini un ulteriore sensi-



Figura 1. Misure generali e possibili strategie di gestione della terapia antitrombotica da adottare durante un sanguinamento lieve post-angioplastica coronarica. DAPT, duplice terapia antiaggregante; SAPT, singola terapia antiaggregante; TAO, terapia anticoagulante orale.



Figura 2. Misure generali e possibili strategie di gestione della terapia antitrombotica da adottare durante un sanguinamento moderato post-angioplastica coronarica. DAPT, duplice terapia antiaggregante; SAPT, singola terapia antiaggregante; TAO, terapia anticoagulante orale.

bile peggioramento della perdita di emoglobina, si dovrebbe continuare la duplice terapia fino almeno al completamento del più breve periodo di DAPT raccomandato, optando quindi per l'osservazione dell'andamento dell'emoglobina. Nel caso in cui il paziente assuma invece prasugrel o ticagrelor si dovrebbe prima considerare la "de-escalation" effettuando lo switch al clopidogrel. In caso di progressiva riduzione dell'emoglobina in corso di terapia con aspirina e clopidogrel, dovrebbe essere presa in considerazione anche l'interruzione dell'aspirina. Se ritenuto clinicamente necessario in ragione della stima del rischio trombotico, è tuttavia opportuno che la DAPT venga ripresa il prima possibile, non appena ritenuto ragionevolmente sicuro e dopo la stabilizzazione dei valori di emoglobina.

Nel caso in cui il sanguinamento moderato si dovesse verificare durante terapia combinata con anticoagulante ed antiplastrinici, qualora il paziente si trovi in corso di triplice terapia antitrombotica potrebbe essere ragionevole considerare il passaggio alla duplice terapia, sospendendo in prima istanza l'aspirina. In caso di occorrenza o persistenza del sanguinamento in duplice terapia è ragionevole, se ritenuto sufficientemente sicuro, considerare di sospendere l'anticoagulante o l'antiplastrinico fino a quando il sanguinamento non venga controllato.

Come per i sanguinamenti lievi, quelli moderati non richiedono generalmente trattamenti integrativi mediante trasfusione e le misure generali da intraprendere sono quelle esplicitate per i sanguinamenti lievi (Figura 2).

Sanguinamenti severi

Si definisce severo un sanguinamento associato ad una rilevante perdita di emoglobina (>5 g/dl) rispetto al valore basale del paziente, non rapidamente progressivo e che è accompagnato da stabilità emodinamica. Nei casi di sanguinamento severo si rende opportuno sospendere la DAPT passando alla monoterapia, preferenzialmente con l'inibitore del recettore P2Y₁₂, mentre vengono messe in atto in urgenza le strategie specifiche di trattamento del sanguinamento (Figura 3). In caso di persistenza della perdita ematica anche in corso di monoterapia nonostante il trattamento dell'emorragia, o qualora il trattamento non sia possibile o sia solo parzialmente efficace, è ragionevole sospendere qualunque antiaggregante, che dovrebbe tuttavia essere ripreso non appena il sanguinamento venga trattato con successo o stabilizzato. Data l'assenza di studi specifici, il timing ottimale per la ripresa della singola o della doppia antiaggregazione non è ancora ben definito e dipende in larga parte dal ragionevole bilancio tra il rischio trombotico prevenibile e il rischio emorragico residuo⁹; in ogni caso è da ritenere auspicabile ed opportuno che il timing di riavvio del regime antitrombotico sia raggiunto previo consenso tra gli specialisti coinvolti nello specifico caso clinico. Generalmente, se ritenuto possibile, la gestione di un sanguinamento severo prevede il trattamento chirurgico o endoscopico urgente della fonte di emorragia¹⁹. Tra le misure terapeutiche specifiche attuabili in caso di sanguinamento severo possono essere considerate le trasfusioni di emazie, da effettuare quando i valori di emoglobinemia raggiungono livelli <7-8 g/dl, valori tuttavia da considerare in modo elastico



Figura 3. Misure generali e possibili strategie di gestione della terapia antitrombotica da adottare durante un sanguinamento severo post-angioplastica coronarica. DAPT, duplice terapia antiaggregante; Hgb, emoglobina; SAPT, singola terapia antiaggregante; TAO, terapia anticoagulante orale.

in base alla stabilità emodinamica e alla presenza di eventuali comorbidità.

La gestione della terapia antitrombotica dopo PCI durante sanguinamento severo nei pazienti in terapia combinata con antiaggreganti ed anticoagulante è simile a quella già descritta per il sanguinamento moderato, al quale si rimanda, con un approccio graduale di sospensione dei diversi farmaci antitrombotici in base all'evoluzione del sanguinamento stesso (Figura 3).

Sanguinamenti minacciosi per la vita

I sanguinamenti intracranici, indipendentemente dalla severità, quelli extracranici rapidamente progressivi o incontrollabili e quelli che causano instabilità emodinamica devono essere considerati pericolosi per la vita. Pertanto, tali episodi emorragici necessitano di misure urgenti di supporto (trasfusioni di emazie e piastrine, somministrazione di fluidi), di trattamento invasivo urgente della sorgente del sanguinamento, e giustificano la sospensione di qualunque farmaco antiaggregante e/o anticoagulante in corso, a prescindere dal rischio trombotico (Figura 4). La reintroduzione di tali farmaci, in monoterapia o in combinazione, deve essere presa in considerazione al più presto possibile non appena il sanguinamento sia stato efficacemente risolto o stabilizzato, tenendo sempre conto del bilancio tra rischio trombotico ed emorragico residuo, come già considerato per i sanguinamenti severi.

Per quanto riguarda la ripresa della terapia antiaggregante dopo sanguinamento intracranico, è stato recentemente pubblicato lo studio randomizzato RESTART che ha valutato la ricorrenza di sanguinamento in 537 pazienti con malattia vascolare che hanno sofferto di una pregressa (media 76 giorni) emorragia intracranica durante terapia antitrombotica e che sono stati randomizzati a riprendere o a cessare definitivamente la terapia antiplastrinica²⁰. I risultati di tale studio hanno rassicurato sulla sicurezza dell'uso della terapia antiplastrinica nei pazienti con pregressa emorragia intracranica, suggerendo che il rischio di ricorrenza di tale grave evento è probabilmente troppo limitato per eccedere il beneficio derivante dalla terapia antiaggregante nel contesto della prevenzione secondaria¹⁹. Ciò appare maggiormente significativo nel contesto della prevenzione degli eventi trombotici nel periodo post-PCI. Relativamente alla ripresa dell'anticoagulante orale dopo un'emorragia intracranica le linee guida ed un recente consenso europeo^{21,22} suggeriscono che in pazienti con fibrillazione atriale, un anticoagulante orale ad azione diretta può essere riassunto dopo circa 4-8 settimane dall'evento emorragico, sulla base della valutazione multidisciplinare di alcuni fattori individuali e clinici quali soprattutto la severità e la sede dell'emorragia, l'età, la reversibilità della causa, i possibili fattori scatenanti, la tipologia e l'intensità della terapia antitrombotica somministrata durante l'evento emorragico.



Figura 4. Misure generali e possibili strategie di gestione della terapia antitrombotica da adottare durante un sanguinamento minaccioso per la vita post-angioplastica coronarica. DAPT, duplice terapia antiaggregante; SAPT, singola terapia antiaggregante; TAO, terapia anticoagulante orale.

CONCLUSIONI

La gestione della terapia antitrombotica in pazienti che presentano un sanguinamento dopo PCI rappresenta una problematica clinica complessa in considerazione della difficoltà che molto spesso si incontra nel difficile tentativo, per lo più empirico, di bilanciare il rischio trombotico con quello emorragico. In assenza di studi dedicati, le indicazioni sulla gestione della terapia antitrombotica durante i diversi tipi di sanguinamento che potrebbero verificarsi dopo PCI sono state derivate da evidenze indirette grazie alle quali sono state proposte diverse possibili strategie di riduzione progressiva di intensità della terapia antitrombotica. Tali strategie, includenti la riduzione della durata della DAPT, la "de-escalation" dell'inibitore del recettore P2Y₁₂, la monoterapia con clopidogrel o ticagrelor, o la doppia terapia antitrombotica nei pazienti con concomitante indicazione all'anticoagulante, possono essere adottate nel caso di sanguinamenti non minacciosi per la vita, tenendo sempre conto del rischio trombotico coesistente ed adottando preferibilmente un approccio di cauta gradualità che non trascuri gli aspetti relativi all'efficacia antitrombotica.

BIBLIOGRAFIA

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 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.
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. 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.
5. 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.
6. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:804-10.
7. Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, et al. Incidence, correlates, and

RIASSUNTO

Il sanguinamento è una complicanza di frequente riscontro nei pazienti sottoposti ad intervento percutaneo di angioplastica coronarica (PCI) in trattamento con la duplice antiaggregazione piastrinica con aspirina ed un inibitore orale del recettore piastrinico P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) o con la combinazione della terapia antiplastrinica ed un anticoagulante nei pazienti che hanno un'indicazione specifica all'anticoagulazione in cronico come, ad esempio, la fibrillazione atriale. La gestione della terapia antitrombotica durante tali sanguinamenti post-PCI è notevolmente complessa a causa dell'intrinseca difficoltà nella stima del bilancio tra il rischio emorragico – aumentato dalla terapia antiplastrinica e/o anticoagulante – e il rischio trombotico associato all'eventuale interruzione di tali farmaci. Attualmente non vi sono dati derivati da studi dedicati e pertanto la gestione della terapia antitrombotica nei pazienti che presentano un sanguinamento dopo PCI è guidata da documenti di consenso che forniscono suggerimenti per i diversi tipi di emorragia, basati sulla gravità di quest'ultima. Nel presente articolo saranno discusse, alla luce dei documenti europei disponibili, le possibili strategie di gestione della terapia antitrombotica (antiplastrinica e/o anticoagulante) nelle diverse tipologie di sanguinamento che possono manifestarsi nei pazienti sottoposti a PCI.

Parole chiave. Angioplastica coronarica; Duplice terapia antiaggregante; Rischio emorragico; Terapia antitrombotica.

- clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J* 2010;159:871-5.
8. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Impact of "nuisance" bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;102:1614-7.
 9. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1455-62.
 10. Capranzano P, Francaviglia B, Angiolillo DJ. Pharmacodynamics during transition between platelet P2Y₁₂ inhibiting therapies. *Interv Cardiol Clin* 2019;8:321-40.
 11. Capranzano P, Capodanno D. Switching between P2Y₁₂ inhibitors: rationale, methods, and expected consequences. *Vascul Pharmacol* 2019;116:4-7.
 12. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034-43.
 13. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al.; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular

- and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2414-27.
14. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al.; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2428-37.
 15. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.
 16. Cuisset T, Deharo P, Quillici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing of Platelet Inhibition After Acute Coronary Syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:3070-8.
 17. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicenter trial. *Lancet* 2017;390:1747-57.
 18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Bleeding and new cancer diagnosis in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2019;140:1451-9.
 19. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019 Oct 22. doi: 10.7326/M19-1795 [Epub ahead of print].
 20. RESTART Collaboration. Effects of

antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613-23.

21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D,

et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-78.

22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS,

et al. 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.