

Come e quando impiegare la duplice antiaggregazione nel paziente in trattamento con anticoagulanti orali?

Andrea Rubboli, Giuseppe Di Pasquale

U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

Key words:

Aspirin; Clopidogrel;
Coronary angioplasty;
Oral anticoagulant
therapy; Stents;
Warfarin.

The optimal antithrombotic treatment for patients on oral anticoagulation (OAC) undergoing coronary artery stenting is currently undefined. In this review, the currently available evidence is examined, and practical recommendations for the management of these patients are given.

Triple therapy with aspirin, clopidogrel and OAC is the most effective treatment to prevent stent thrombosis and thromboembolism related to the clinical conditions for which OAC is indicated. Because of its association with a relevant hemorrhagic risk, however, it should be reserved to conditions at high thromboembolic risk and administered for the shortest possible time. Owing to the more rapid re-endothelialization, bare-metal stents should be preferred. On the contrary, the use of drug-eluting stents should be limited, and absolutely avoided in the presence of high hemorrhagic risk. In this case, the implantation of bare-metal stents associated with only 2 weeks of triple therapy is recommended. The efficacy of the combination of aspirin and OAC is suboptimal, so that such regimen must not be used. On the other hand, the safety and efficacy profiles of the combination of clopidogrel and OAC, although not supported at present by solid data, appears similar to that of other antithrombotic combinations.

The above recommendations are derived from small and uncontrolled populations, which were retrospectively examined. Therefore, large-scale prospective studies are needed to determine the optimal antithrombotic treatment in this patient population.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (11): 745-752)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 31 marzo
2008; nuova stesura il 28
aprile 2008; accettato il 7
maggio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Rubboli

Laboratorio
di Emodinamica
U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail:
andrearubboli@libero.it

*“Le opinioni scientifiche sono temporanee
per loro stessa natura:
si giudicano in base all’evidenza disponibile,
ma rimangono perennemente in attesa
di ulteriore evidenza”*

Kary Mullis, Premio Nobel per la Chimica 1993

Introduzione

La terapia anticoagulante orale (TAO) cronica con antagonisti della vitamina K rappresenta la strategia più efficace per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale a rischio intermedio o elevato, protesi valvolare meccanica, pregresso cardioembolismo, recente tromboembolia venosa e trombosi endocavitaria¹. Di contro, la duplice antiaggregazione piastrinica con aspirina e clopidogrel è il trattamento raccomandato per i 12 mesi successivi a procedura di impianto di stent coronarico (PCI-S) e/o sindrome coronarica acuta per la prevenzione ottimale della trombosi di stent e delle recidive di eventi cardiaci avversi²⁻⁴.

Poiché la duplice antiaggregazione piastrinica è meno efficace della TAO nelle

condizioni in cui quest’ultima è indicata^{5,6} e la TAO (anche associata ad aspirina) è inferiore alla duplice antiaggregazione piastrinica nella prevenzione degli eventi cardiaci avversi dopo PCI-S⁷, la combinazione di TAO e duplice antiaggregazione piastrinica appare la più razionale nei pazienti sottoposti a PCI-S e/o con sindrome coronarica acuta, nei quali coesista un’indicazione all’anticoagulazione a lungo termine. La triplice terapia con TAO, aspirina e clopidogrel, tuttavia, viene generalmente considerata a rischio elevato di complicanze emorragiche.

L’evidenza attualmente disponibile circa il profilo di rischio-efficacia della triplice terapia è scarsa e derivata essenzialmente da casistiche di piccole dimensioni, non controllate ed analizzate retrospettivamente. Conseguentemente, le raccomandazioni che vengono (succintamente) fornite nelle linee guida delle principali società scientifiche sono classificate di grado IIb (cioè con rischi \geq benefici) e con un livello di evidenza C (cioè derivante dal consenso di esperti)^{2-4,8,9}.

Scopo della presente rassegna è quello di esaminare sistematicamente l’evidenza disponibile, con il proposito di derivare da

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Poiché la duplice antiaggregazione piastrinica è imprescindibile nelle prime settimane successive ad impianto di stent coronarico (al fine di prevenire la trombosi di stent durante il periodo necessario alla sua riendotelizzazione), essa va associata alla terapia anticoagulante orale (TAO) nei pazienti che assumono tale trattamento per condizioni cliniche a rischio tromboembolico moderato od elevato. La triplice terapia con TAO, aspirina e clopidogrel è la più efficace per la prevenzione della trombosi di stent e del tromboembolismo, al costo tuttavia di un'umentata incidenza di emorragie maggiori. Poiché il rischio emorragico aumenta con il protrarsi della triplice terapia, essa va somministrata per il più breve tempo possibile. Conseguentemente, l'impianto di stent metallici va privilegiato rispetto a quello degli stent medicati in considerazione del minor tempo necessario alla loro riendotelizzazione (4 settimane vs 6-12 mesi). Nei pazienti ad elevato rischio emorragico, la durata della triplice terapia può essere limitata a 2 sole settimane. Infine, ci si deve astenere dall'impiego della combinazione di TAO e aspirina, data l'efficacia subottimale ampiamente dimostrata.

Questioni aperte. La limitata evidenza attualmente disponibile suggerisce un'efficacia e sicurezza della combinazione di TAO e clopidogrel non dissimile da quella di altre combinazioni antitrombotiche. In considerazione della minore gastrolesività del clopidogrel e della sua possibile maggiore efficacia rispetto all'aspirina in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, questo regime antitrombotico va indagato in modo più approfondito.

Le ipotesi. Farmaci antiaggreganti piastrinici alternativi, e possibilmente meno gastrolesivi (quale ad esempio l'inibitore della ciclossigenasi triflusal, che in associazione alla TAO è risultato sicuro ed efficace in pazienti con fibrillazione atriale), potrebbero essere utili in questo contesto clinico. Analogamente, nuovi anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K, quali gli inibitori diretti della trombina o del fattore Xa, potrebbero risultare più sicuri ed efficaci della TAO, data la loro maggiore maneggevolezza e più prevedibile relazione dose-risposta. Infine, un ruolo importante potrebbe essere acquisito dai nuovi stent in grado di catturare le cellule endoteliali progenitrici circolanti che, promuovendo la rapida riendotelizzazione, permetterebbero di limitare la durata della triplice terapia.

essa dei suggerimenti per la gestione ottimale nella pratica clinica della combinazione di duplice antiaggregazione piastrinica e TAO.

Revisione della letteratura

Gli studi pubblicati a tutt'oggi sul trattamento antitrombotico dei pazienti in TAO sottoposti a PCI-S e/o con sindrome coronarica acuta sono 14¹⁰⁻²³. Poiché tuttavia, in uno di questi¹¹ vengono riportati i dati preliminari di uno studio successivo¹⁹, le popolazioni da esaminare restano 13 (Tabella 1).

Metodologia degli studi

Nella maggior parte dei casi, le casistiche sono monocentriche e di piccole dimensioni^{10,12-16,18,19}. In una mi-

noranza di casi i pazienti provengono da più di un centro^{17,22,23} o fanno parte di ampie casistiche arruolate in grandi registri internazionali, quali GRACE²⁰ e CRUSADE²¹ (Tabella 1). Nessuno degli studi è stato condotto in maniera prospettica, fatta eccezione per i registri GRACE²⁰ e CRUSADE²¹, nei quali tuttavia l'analisi dei pazienti in TAO è stata eseguita *post-hoc* (Tabella 1). Generalmente, gli studi sono incentrati su pazienti in TAO che vengono sottoposti a PCI-S in vari contesti clinici^{10-15,17-20,22,23}. In 2 studi, l'analisi è invece primariamente focalizzata su popolazioni in TAO ospedalizzate per sindrome coronarica acuta, nelle quali l'uso di PCI-S varia dal 100% al 35%^{16,21}. Gli outcome esaminati comprendono in tutti i casi le emorragie (endpoint di sicurezza), mentre più variabile è l'analisi degli endpoint di efficacia, quali l'ictus, la trombosi di stent e gli eventi cardiaci avversi (morte, reinfarto, nuova rivascolarizzazione)^{10,12-23}. Anche la durata del follow-up è variabile, e compresa tra la durata della degenza per l'episodio indice ed i successivi 1, 6, 12 e anche 21 mesi (Tabella 1). Il confronto relativo all'incidenza dei vari outcome con i differenti trattamenti antitrombotici è stato anch'esso variabilmente effettuato^{12,13,15-22}, mentre in alcuni studi è stata presa in considerazione la sola incidenza assoluta di eventi senza alcuna comparazione relativa^{10,14,23} (Tabella 1).

Numerosità e caratteristiche epidemiologiche delle popolazioni esaminate

Negli studi finora condotti, sono stati arruolati globalmente 3489 pazienti, con un'età media/mediana di circa 70 anni (Tabella 2). L'indicazione prevalente alla TAO è rappresentata dalla fibrillazione atriale (circa 66%), mentre le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST costituiscono l'indicazione più frequente alla PCI-S (circa 43%) (Tabella 2). In una minoranza di studi sono state esaminate popolazioni con un'unica indicazione alla TAO (quale ad esempio la fibrillazione atriale)^{15,22} o nelle quali la PCI-S è stata eseguita in un unico contesto clinico (quali ad esempio l'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST o le sindromi coronariche acute in generale)^{12,16,20,21} (Tabella 2).

Caratteristiche procedurali e terapia antitrombotica alla dimissione

L'approccio arterioso utilizzato per la procedura di PCI-S è stato generalmente quello femorale (Tabella 3). L'impiego degli stent medicati è stato abbastanza limitato (circa 37%), come pure quello degli inibitori glicoproteici IIb/IIIa (circa 38%) (Tabella 3). Nei 6 studi che hanno esaminato le varie terapie antitrombotiche prescritte alla dimissione, la combinazione di TAO e duplice antiaggregazione piastrinica è risultata quella più frequentemente utilizzata (circa 48%) (Tabella 3).

Sicurezza ed efficacia della triplice terapia

La triplice terapia con TAO, aspirina e tienopiridina si è associata ad un'incidenza variabile di emorragia mag-

Tabella 1. Disegno e metodologia degli studi.

Autore	Disegno dello studio	Comparazione endpoint	Valutazione endpoint
Orford et al. ¹⁰	Retrospettivo, monocentrico	Nessuna	A 30 giorni
Mattichak et al. ¹²	Retrospettivo, monocentrico	Vs popolazione contemporanea di pazienti in duplice antiaggregazione	A 6 e 12 mesi
Khurram et al. ¹³	Retrospettivo, monocentrico	Vs popolazione contemporanea di pazienti in duplice antiaggregazione	A 12 mesi
Porter et al. ¹⁴	Retrospettivo, monocentrico	Nessuna	A 30 giorni
Lip e Karpha ¹⁵	Retrospettivo, monocentrico	Tra i vari sottogruppi della popolazione	A 30 giorni
Konstantino et al. ¹⁶	Retrospettivo, monocentrico	Vs popolazione contemporanea di pazienti in duplice antiaggregazione	Intraospedaliera e a 30 giorni
Karjalainen et al. ¹⁷	Retrospettivo, multicentrico	Vs popolazione contemporanea di pazienti in duplice antiaggregazione	A 12 mesi
DeEugenio et al. ¹⁸	Retrospettivo, monocentrico	Vs popolazione contemporanea di pazienti in duplice antiaggregazione	A 6 mesi
Rubboli et al. ¹⁹	Retrospettivo, monocentrico	Tra i vari sottogruppi della popolazione	A 30 giorni
Nguyen et al. ²⁰	Prospettico, multicentrico (<i>post-hoc</i>)	Tra i vari sottogruppi della popolazione	A 6 mesi (intraospedaliera)
Wang et al. ²¹	Prospettico, multicentrico (<i>post-hoc</i>)	Tra i vari sottogruppi della popolazione	Intraospedaliera
Ruiz-Nodar et al. ²²	Retrospettivo, 2 centri	Tra i vari sottogruppi della popolazione	~20 mesi
Rogacka et al. ²³	Retrospettivo, 2 centri	Nessuna	~21 mesi

Tabella 2. Caratteristiche epidemiologiche delle popolazioni esaminate.

Autore	N. pazienti	Età media/mediana (anni)	Indicazione a TAO (%)					Indicazione a PCI-S (%)			
			FA	Protesi valvolare	Trombo-embolismo	Trombo-endocavitario	Altro	IMA STE	SCA NSTEMI	Angina stabile	Altro
Orford et al. ¹⁰	66	74	39	25	9	5	12	14	NR	NR	NR
Mattichak et al. ¹²	40	67	43	7	3	47	-	100	-	-	-
Khurram et al. ¹³	107	69	80	5	2	13	-	NR	NR	NR	NR
Porter et al. ¹⁴	180	65	37	6	5	47	5	46	37	13	4
Lip e Karpha ¹⁵	35	71	100	-	-	-	-	31	63	6	-
Konstantino et al. ¹⁶	76	64	NR	NR	NR	NR	NR	56	41	-	5
Karjalainen et al. ¹⁷	239	70	70	4	21	-	5	9	44	NR	NR
DeEugenio et al. ¹⁸	97	70	60	10	9	18	3	NR	NR	NR	NR
Rubboli et al. ¹⁹	49	69	60	8	8	8	16	31	29	26	14
Nguyen et al. ²⁰	800	64	80	9	9	-	2	61	39	-	-
Wang et al. ²¹	1247	76	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ruiz-Nodar et al. ²²	426	72	100	-	-	-	-	20	64	16	-
Rogacka et al. ²³	127	70	59	12	6	9	14	3	23	47	27

FA = fibrillazione atriale; IMA STE = infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST; NR = non riportato; PCI-S = procedura di impianto di stent coronarico; SCA NSTEMI = sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; TAO = terapia anticoagulante orale.

giore, compresa fra 0% e 21% (Tabella 4) e risultata fatale in circa la metà dei casi in uno studio²³. In generale, una durata di trattamento con TAO e duplice antiaggregazione piastrinica limitato ad 1 mese appare associata ad una minore incidenza di sanguinamenti maggiori (<5%) rispetto a durate di 6-12 mesi e oltre (>10%) (Tabella 4). La maggior parte degli eventi emorragici si è verificata a livello gastrointestinale, spesso in associazione a valori sovratrapeutici di *international normalized ratio* (INR). Un ruolo additivo nel rischio di sanguinamento appare essere rivestito da fattori quali l'età avanzata e la coesistenza di lesioni organiche del tubo digerente^{10,12,19}. Anche la somministrazione periprocedurale di farmaci antitrombotici, quali l'eparina (come abitualmente effettuato nelle pro-

cedure di *bridging* in pazienti in TAO sottoposti a manovre invasive) o gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa sembra determinare un incremento del rischio emorragico a breve termine^{14,17}. Negli studi in cui la sicurezza della triplice terapia è stata confrontata con quella della duplice antiaggregazione con aspirina e clopidogrel, il rischio relativo di emorragia maggiore con la combinazione di TAO, aspirina e clopidogrel è risultato concordemente da 3 a 5 volte superiore, sia durante il ricovero che a 1, 6 e 12 mesi^{12,13,16,18,19,21}. Non è invece possibile determinare in modo conclusivo la relativa sicurezza della combinazione di TAO ed un singolo antiaggregante (aspirina o clopidogrel) date l'esiguità della popolazione trattata con questo regime (Tabella 3) e l'incompletezza dei dati di outcome riportati.

Tabella 3. Caratteristiche procedurali e terapia antitrombotica alla dimissione.

Autore	Approccio femorale (%)	Impiego di DES (%)	Impiego inibitori GP IIb/IIIa (%)	Terapia antitrombotica alla dimissione (%)				
				TAO + ASA + clopidogrel	ASA + clopidogrel	TAO + ASA	TAO + clopidogrel	Altro
Orford et al. ¹⁰	86	NR	47	100	–	–	–	–
Mattichak et al. ¹²	NR	NR	2.5	100	–	–	–	–
Khurram et al. ¹³	NR	50	NR	100	–	–	–	–
Porter et al. ¹⁴	~90	NR	~50	100	–	–	–	–
Lip e Karpha ¹⁵	NR	14	71	17	71	6	–	6
Konstantino et al. ¹⁶	NR	NR	38	100	–	–	–	–
Karjalainen et al. ¹⁷	79	42	28	48	16	15	21	–
DeEugenio et al. ¹⁸	NR	25	43	100	–	–	–	–
Rubboli et al. ¹⁹	95	2	20	41	45	14	–	–
Nguyen et al. ²⁰	NR	25	50	73	–	13	14	–
Wang et al. ²¹	NR	77	NR	60	31	3	3	3
Ruiz-Nodar et al. ²²	NR	40	26	50	41	2	4	3
Rogacka et al. ²³	NR	56	NR	100	–	–	–	–

ASA = aspirina; DES = stent medicato; GP = glicoproteina; NR = non riportato; TAO = terapia anticoagulante orale.

Tabella 4. Incidenza di emorragie maggiori nei pazienti trattati con la combinazione di terapia anticoagulante orale e duplice antiaggregazione piastrinica.

Autore	A 30 giorni	A 6 mesi	≥1 anno
Orford et al. ¹⁰	3.1%	NR	NR
Mattichak et al. ¹²	NR	12.5%	21%
Khurram et al. ¹³	NR	NR	6.6%
Porter et al. ¹⁴	1.1%	NR	NR
Lip e Karpha ¹⁵	0%	NR	NR
Konstantino et al. ¹⁶	(2.6%*)	NR	NR
Karjalainen et al. ¹⁷	NR	NR	6.6%
DeEugenio et al. ¹⁸	NR	14%	NR
Rubboli et al. ¹⁹	15%	NR	NR
Nguyen et al. ²⁰	(5.9%*)	NR	NR
Wang et al. ²¹	NR	NR	NR
Ruiz-Nodar et al. ²²	NR	NR	14.9%§
Rogacka et al. ²³	NR	NR	4.7%
Media	4.8%	13.3%	9.7%
	(4.6% includere ref. 16,20)		(10.8% inclusa ref. 22)

NR = non riportato. *incidenza intraospedaliera; §incidenza in corso di terapia anticoagulante orale + duplice/singolo antiaggregante.

Relativamente agli endpoint di efficacia, l'incidenza di ictus è risultata globalmente assai bassa nei vari studi. Una maggiore efficacia rispetto a questo evento sembra comunque emergere per la triplice terapia sia rispetto alla duplice antiaggregazione piastrinica (2.8 vs 8.8%)¹⁷, che alla combinazione di TAO e singolo antiaggregante (0.7 vs 3.4%)²⁰. Anche l'incidenza di trombosi di stent è risultata globalmente rara, e comunque più bassa in corso di triplice terapia rispetto a duplice antiaggregazione piastrinica e combinazione di TAO e singolo antiaggregante^{17,19,22}. Con quest'ultimo regime terapeutico, in particolare, è stata riportata sia la più alta incidenza di trombosi di stent (15.2%) rispetto alle altre modalità terapeutiche¹⁷, che l'unico caso di

complicanza trombotica osservata in una singola popolazione¹⁹. Una minore efficacia della combinazione di TAO e singolo antiaggregante piastrinico rispetto alla triplice terapia è stata osservata anche relativamente alla prevenzione del reinfarto (8.5 vs 18.2%)¹⁷. Peraltro, con la combinazione di TAO e singolo antiaggregante è stata anche osservata una tendenza verso una prognosi globale peggiore che con la triplice terapia, anche se l'esiguo numero di eventi e la mancanza di informazioni circa il momento della complicanza e il trattamento in corso al suo verificarsi non permettono di formulare considerazioni definitive in merito²⁰.

Pochi sono i dati disponibili al momento sulla combinazione di TAO e clopidogrel, anche se in un piccolo sottogruppo trattato in questo modo l'efficacia (relativamente a incidenza di ictus, trombosi di stent e reinfarto) sembra buona¹⁷. La combinazione di TAO e tienopiridina si è inoltre confermata analogamente efficace alla triplice terapia anche in un'ampia coorte di pazienti, ove non sono state evidenziate differenze statisticamente significative rispetto alla combinazione di TAO e aspirina²⁰.

Considerazioni e raccomandazioni per la pratica clinica

La combinazione di TAO e duplice antiaggregazione piastrinica appare la più efficace nel prevenire gli eventi tromboembolici e la trombosi di stent nei pazienti con indicazione a TAO sottoposti a PCI-S, nel contesto o meno di una sindrome coronarica acuta, al costo tuttavia di un aumentato rischio di emorragie maggiori¹⁰⁻²³. Rispetto alla duplice antiaggregazione piastrinica con aspirina e clopidogrel, che rappresenta il *gold standard* antitrombotico dopo PCI-S, la triplice terapia comporta un rischio 3-5 volte superiore di complicanze emor-

ragiche maggiori, a breve come a medio-lungo termine^{12,13,16,18,19,21}. Poiché un'emorragia maggiore rappresenta sempre un evento grave (e potenzialmente fatale), oltre a costituire un elemento prognostico sfavorevole²⁴ e a determinare la sospensione di uno o più farmaci antitrombotici (esponendo così il paziente al rischio di eventi gravi quali ad esempio la trombosi di stent), è indispensabile minimizzarne la probabilità di insorgenza. L'indicazione e la durata della triplice terapia nei pazienti in TAO sottoposti a PCI-S e/o ricoverati per sindrome coronarica acuta devono pertanto essere subordinate ad un'accurata valutazione del rischio individuale di emorragia rispetto a quello di tromboembolia sistemica e trombosi di stent, oltre che di recidive di eventi cardiaci avversi. Al tal fine, l'indice di rischio emorragico per pazienti ambulatoriali²⁵ e il CHADS₂ score⁸ rappresentano due utili e validati strumenti per la stima rispettivamente del rischio emorragico in corso di TAO e di quello tromboembolico nella fibrillazione

atriale (Tabella 5). Relativamente agli eventi tromboembolici in assenza di TAO nei pazienti con protesi valvolari meccaniche, tromboembolia venosa e pregresso cardioembolismo va invece fatto riferimento a studi storici che riportano un'incidenza annua compresa tra 10% e 27%²⁶.

La duplice antiaggregazione piastrinica va associata alla TAO dopo PCI-S nelle condizioni a rischio tromboembolico moderato o elevato, quali ad esempio la fibrillazione atriale con CHADS₂ score ≥ 2 , le protesi valvolari meccaniche, la tromboembolia venosa $\leq 3-6$ mesi o il pregresso cardioembolismo (rischio annuo di tromboembolia 5-25%)^{8,26} (Tabella 5). Nelle condizioni a rischio tromboembolico basso, quale ad esempio la fibrillazione atriale con CHADS₂ score = 1 (rischio annuo di tromboembolia $< 2-3\%$)⁸ (Tabella 5), l'eventuale TAO in corso può invece essere sospesa dopo PCI-S e/o sindrome coronarica acuta e sostituita dalla duplice antiaggregazione piastrinica.

Tabella 5. Raccomandazioni terapeutiche in base a rischio tromboembolico (TE) ed emorragico, quadro clinico e tipo di stent.

<p><i>Rischio TE medio-alto</i> Protesi valvolare meccanica FA (CHADS₂ score ≥ 2)⁵ CMPD + ≥ 1 fattore di rischio¹ Trombosi endocardica Pregresso cardioembolismo TEV secondaria (3-6 mesi) TEV non provocata Protesi valvolare biologica (≤ 3 mesi)</p>	<p>1. SCA + stent metallico/medicato TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>6 mesi</u>, seguito da TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg \times <u>sempre</u>⁴</p> <p>2. no SCA + stent metallico TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>1 mese</u>, seguito da TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg \times <u>sempre</u>⁴</p> <p>3. no SCA + stent medicato TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>3-6 mesi</u>², seguito da TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg \times <u>sempre</u>⁴</p>	<p>1. SCA/no SCA + stent metallico TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>2-4 settimane</u>, seguito da TAO (INR 2.5-3.0 \pm 0.5) \times <u>sempre</u></p> <p>2. SCA/no SCA + stent rivestito in carbonio TAO (INR 2.5 \pm 0.5) + ASA ≤ 100 mg \times <u>1 mese</u>, seguito da TAO (INR 2.5-3.0 \pm 0.5) \times <u>sempre</u></p>
<p><i>Rischio TE basso</i> FA (CHADS₂ score = 1)⁵</p>	<p>1. SCA + stent metallico/medicato ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>6-12 mesi</u>, seguito da ASA ≤ 100 mg (\pm TAO a INR 2.5 \pm 0.5) \times <u>sempre</u>³</p> <p>2. no SCA + stent metallico ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>1 mese</u>, seguito da ASA ≤ 100 mg (\pm TAO a INR 2.5 \pm 0.5) \times <u>sempre</u>³</p> <p>3. no SCA + stent medicato ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>3-6 mesi</u>², seguito da ASA ≤ 100 mg (\pm TAO a INR 2.5 \pm 0.5) \times <u>sempre</u>³</p>	<p>1. SCA + stent metallico/rivestito in carbonio ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>6 mesi</u>, seguito da ASA ≤ 100 mg \times <u>sempre</u></p> <p>2. no SCA + stent metallico ASA ≤ 100 mg + clopidogrel 75 mg \times <u>1 mese</u>, seguito da ASA ≤ 100 mg \times <u>sempre</u></p> <p>3. no SCA + stent rivestito in carbonio ASA ≤ 100 mg \times <u>sempre</u></p>
	<p><i>Rischio emorragico medio-basso</i> Indice di rischio: 0-2⁶</p>	<p><i>Rischio emorragico alto</i> Indice di rischio: 3-4⁶</p>

ASA = aspirina; CMPD = cardiomiopatia dilatativa; FA = fibrillazione atriale; INR = international normalized ratio; SCA = sindrome coronarica acuta; TAO = terapia anticoagulante orale; TEV = tromboembolia venosa.

¹trombosi endocavitaria, FA, pregresso cardioembolismo; ²in relazione al tipo di stent medicato: 3 mesi per gruppo -olimus e 6 mesi per paclitaxel; ³se rischio TE basso con CHADS₂ score = 0, solo ASA a lungo termine; ⁴per FA a rischio TE moderato-elevato, al lungo termine solo TAO con INR 2.5 \pm 0.5; ⁵CHADS₂ score: 1 punto ciascuno per età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete e scompenso cardiaco, e 2 punti per pregresso ictus; rischio annuo di ictus per score da 0 a 6: 1.9%, 2.8%, 4.0%, 5.9%, 8.5%, 12.5% e 18.2%⁸; ⁶indice di rischio emorragico per pazienti ambulatoriali in TAO: 1 punto ciascuno per età ≥ 65 anni, pregresso ictus, pregressa emorragia, ed 1 punto per uno qualsiasi dei seguenti: ematocrito $< 30\%$, creatinina > 1.5 mg/dl, diabete; rischio annuo di emorragia 3% per indice 0, 8-12% per indice 1-2 e 30-48% per indice 3-4²⁵.

La durata della triplice terapia con TAO, aspirina e clopidogrel va valutata in relazione al tempo necessario per la riendotelizzazione dello stent e al rischio emorragico. Se da un lato essa va proseguita fino al completamento della riendotelizzazione dello stent per prevenirne la trombosi, dall'altro va somministrata per il più breve tempo possibile per minimizzare il rischio di emorragia maggiore. In generale, è quindi raccomandato l'uso degli stent metallici in considerazione della più rapida riendotelizzazione, che si ritiene completarsi nel volgere di 1 mese. Dopo impianto di stent metallico e in presenza di rischio di sanguinamento basso o moderato, quale ad esempio per un indice di rischio emorragico per pazienti ambulatoriali <3 (rischio annuo 3-12%)²⁵ (Tabella 5), la triplice terapia va limitata a 4 settimane. In presenza di un elevato rischio di sanguinamento, quale ad esempio per un indice di rischio emorragico per pazienti ambulatoriali ≥ 3 (rischio annuo 30-48%)²⁵ (Tabella 5), la durata della triplice terapia dopo impianto di stent metallico può essere limitata a 2 sole settimane². Alternativamente, può essere considerato l'impianto di stent "trombo-resistenti", in associazione a TAO e sola aspirina: una recente esperienza con stent rivestito di Carbofilm® in pazienti con cardiopatia ischemica stabile/instabile (senza indicazione a TAO) suggerisce infatti un profilo di efficacia a 30 giorni della monoterapia con aspirina sovrapponibile a quello della duplice antiaggregazione²⁷. La combinazione di TAO e aspirina deve essere invece assolutamente evitata dopo impianto di stent metallico, data la sua minore efficacia rispetto alla duplice antiaggregazione piastrinica, osservata sia negli studi storici in cui sono stati confrontati i due regimi di trattamento nella popolazione generale⁷ sia in alcune esperienze su pazienti in TAO^{17,19}.

In generale, è raccomandato un uso limitato degli stent medicati, da proscrivere completamente in presenza di elevato rischio emorragico in considerazione della prolungata (fino a 12 mesi) somministrazione di duplice antiaggregazione che essi richiedono². Qualora le condizioni anatomiche e/o cliniche del paziente inducano all'impianto di stent medicato, appare ragionevole limitare al minimo (cioè 3 mesi per gli stent del gruppo -olimus e 6 mesi per quelli al paclitaxel) la durata della triplice terapia.

In corso di triplice terapia è raccomandato un accurato e frequente (anche settimanale) monitoraggio della TAO al fine di mantenere strettamente l'INR entro il (e possibilmente al limite inferiore del) range terapeutico. Poiché la maggior parte dei sanguinamenti riportati è a carico del tubo digerente^{10,12-14,17-19}, è inoltre sempre indicata la gastroprotezione con inibitori della pompa protonica, nonostante sia stata recentemente segnalata una possibile diminuzione dell'efficacia antiaggregante del clopidogrel²⁸.

Nell'ottica di limitare il rischio emorragico, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, è di interesse la combinazione di TAO e clopidogrel. L'effetto gastrolesivo del

clopidogrel in pazienti senza precedenti di emorragia digestiva è minore di quello dell'aspirina²⁹, mentre la sua efficacia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare potrebbe essere superiore³⁰. I dati relativi alla combinazione di TAO e clopidogrel nella popolazione in TAO sottoposta a PCI-S e/o con sindrome coronarica acuta sono tuttavia assai limitati e tali da non permettere considerazioni conclusive. In generale, tuttavia, l'efficacia e sicurezza di tale strategia non appaiono sostanzialmente diverse da quelle delle altre combinazioni^{17,20}.

Un ulteriore elemento da considerare relativamente alla durata della triplice terapia è se la PCI-S è stata effettuata nel contesto di una sindrome coronarica acuta. La somministrazione prolungata (fino a 12 mesi) di aspirina e clopidogrel in tale condizione, infatti, ha mostrato un significativo effetto favorevole sull'incidenza di eventi cardiaci avversi^{31,32}. In assenza di consistenti dati di confronto relativi all'outcome di PCI-S eseguita per sindrome coronarica acuta rispetto ad angina stabile nei pazienti in TAO, appare ragionevole protrarre la triplice terapia per i primi 6 mesi successivi a sindrome coronarica acuta, indipendentemente dal tipo di stent impiantato, e in presenza di rischio emorragico basso o moderato. In presenza di rischio emorragico elevato, invece, è ragionevole limitare la durata della triplice terapia soltanto al tempo necessario per la riendotelizzazione dello stent.

Dati relativi alla terapia antitrombotica a lungo termine per i pazienti in TAO sottoposti a PCI-S nei quali dopo 1, 6 o 12 mesi il clopidogrel sia stato sospeso, non sono disponibili. La combinazione di TAO a moderata intensità (INR 2.5 ± 0.5) ed aspirina oppure la TAO ad elevata intensità (INR 3.5 ± 0.5) in monoterapia sono tuttavia le strategie indicate, in quanto generalmente raccomandate per la prevenzione secondaria nei pazienti con sindrome coronarica acuta ed indicazione a TAO^{33,34}. Per i pazienti con fibrillazione atriale è invece raccomandata la sola TAO a moderata intensità (INR 2.5 ± 0.5)^{8,35}, in considerazione della mancata dimostrazione di un effetto favorevole additivo dell'aspirina³⁶.

In Tabella 5 sono riassunte le raccomandazioni precedentemente formulate.

Conclusioni

Nei pazienti in TAO sottoposti a PCI-S, nel contesto o meno di una sindrome coronarica acuta, la triplice terapia con TAO, aspirina e clopidogrel è raccomandata per prevenire la trombosi di stent e le recidive a medio termine di eventi cardiaci avversi, oltre che per prevenire gli eventi tromboembolici correlati alla condizione clinica alla base dell'indicazione alla TAO. Poiché la triplice terapia è associata ad un sostanziale aumento del rischio emorragico, essa va limitata alle condizioni a rischio tromboembolico più elevato e somministrata per il più breve tempo possibile, preferibilmente in associazione a stent metallico. Nei pazienti a più elevato ri-

schio emorragico, oltre ad astenersi assolutamente dall'uso di stent medicati, è indicato limitare la triplice terapia alle 2 settimane successive all'impianto di stent metallico. Alternativamente, può essere presa in considerazione la combinazione di TAO e aspirina in associazione all'impianto di stent "trombo-resistenti". La combinazione di TAO e clopidogrel non è attualmente supportata da dati consistenti, anche se la limitata evidenza disponibile suggerisce un profilo di sicurezza ed efficacia non dissimile da quello di altre combinazioni antitrombotiche.

Studi prospettici di ampie dimensioni sono necessari per determinare la gestione ottimale dei pazienti in TAO sottoposti a PCI-S, poiché l'evidenza sulla quale sono state formulate le precedenti raccomandazioni proviene essenzialmente da piccole casistiche non controllate ed esaminate retrospettivamente. Peraltro, da quando questa popolazione è divenuta oggetto di interesse scientifico le problematiche sono divenute più complesse della semplice determinazione di come e quando associare la duplice antiaggregazione piastrinica alla TAO. Le indicazioni e modalità di impiego degli inibitori glicoproteici IIb/IIIa, il dosaggio ottimale dell'eparina intraprocedurale e la scelta dell'accesso vascolare sono ulteriori aspetti da chiarire per questa popolazione, rilevante sul piano epidemiologico (5-10% dei pazienti sottoposti a PCI-S)^{15-17,19,21,37,38} e delicata su quello gestionale (età avanzata e frequenti comorbilità).

Ringraziamenti

Andrea Rubboli ringrazia i drs. Gregory Y.H. Lip, University Department of Medicine, City Hospital, Birmingham, UK, e Jonathan L. Halperin, The Cardiovascular Institute, Mount Sinai Medical Center, New York, USA, per il ripetuto e costruttivo scambio di opinioni sull'argomento.

Riassunto

La terapia antitrombotica ottimale nei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) sottoposti ad impianto di stent coronarico non è attualmente standardizzata. Nella presente rassegna viene esaminata l'evidenza disponibile e vengono formulate raccomandazioni per la gestione di questi pazienti.

La triplice terapia con TAO, aspirina e clopidogrel è la più efficace per prevenire la trombosi di stent e il tromboembolismo correlato alla condizione clinica per cui è indicata la TAO. Essa si associa tuttavia ad un rilevante rischio emorragico, per cui va somministrata in presenza di elevato rischio tromboembolico e per il più breve tempo possibile. Data la più rapida riendotelizzazione, gli stent metallici vanno generalmente preferiti, mentre il ricorso agli stent medicati deve essere limitato, ed assolutamente proscritto in presenza di rischio emorragico elevato. In tal caso è raccomandato l'impianto di stent metallici associato a 2 sole settimane di triplice terapia. La combinazione di TAO e aspirina presenta un'efficacia subottimale e non deve essere quindi utilizzata, mentre quella di TAO e clopidogrel, seppur attualmente non supportata da dati consistenti, sembra possedere un profilo di sicurezza ed efficacia non dissimile da altre combinazioni.

Le raccomandazioni formulate derivano da piccole casistiche non controllate ed esaminate retrospettivamente. Pertanto, studi prospettici di ampie dimensioni sono necessari per determinare il trattamento antitrombotico ottimale in questa popolazione.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Aspirina; Clopidogrel; Stent; Terapia anticoagulante orale; Warfarin.

Bibliografia

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28: 880-913.
2. King SB 3rd, Smith SC, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focus 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). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 171-209.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focus update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation 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 acute myocardial infarction). *Circulation* 2008; 117: 296-329.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction). *Circulation* 2007; 116: e148-e304.
5. Schlitt A, von Bardeleben RS, Ehrlich A, et al. Clopidogrel and aspirin in the prevention of thromboembolic complications after mechanical aortic valve replacement (CAPTA). *Thromb Res* 2003; 109: 131-5.
6. Connolly S, Pogue J, Pfeffer M, et al, for the ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. 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: 1903-12.
7. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C, Cosmi B. **Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101-6.**
Analisi oggettiva dell'insoddisfacente profilo di efficacia e sicurezza della combinazione di aspirina e terapia anticoagulante orale dopo stenting coronarico.
8. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: 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). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.

9. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
10. 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: 463-7.
11. Rubboli A, Colletta M, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary artery stenting: safety and efficacy data from a single center. *Ital Heart J* 2004; 5: 919-25.
12. Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, Boura JA, O'Neill WW, Kahn JK. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2005; 18: 163-6.
13. 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.
14. Porter A, Konstantino Y, Iakobishvili Z, Shachar L, Battler A, Hasdai D. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 56-61.
15. Lip GY, Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823-7.
16. Konstantino Y, Iakobishvili Z, Porter A, et al. Aspirin, warfarin and a thienopyridine for acute coronary syndromes. *Cardiology* 2006; 106: 80-5.
17. **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. **Analisi di un'ampia popolazione in terapia anticoagulante orale (per varie indicazioni) sottoposta a stenting coronarico, e con follow-up prolungato.****
18. 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. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691-6.
19. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 193-9.
20. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, et al, for the GRACE Investigators. 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.
21. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008; 155: 361-8.
22. **Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, 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. **Analisi di un'ampia popolazione in terapia anticoagulante orale (per fibrillazione atriale) sottoposta a stenting coronarico, e con follow-up prolungato.****
23. Rogacka R, Chieffo A, Michev I, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008; 1: 56-61.
24. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
25. 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: 91-9.
26. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2003; 108: 3-13.
27. Bartorelli AL, Tamburino C, Trabattini D, et al. Comparison of two antiplatelet regimens (aspirin alone versus aspirin + ticlopidine or clopidogrel) after intracoronary implantation of a carbofilm-coated stent. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1062-6.
28. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
29. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgärde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 464-9.
30. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-10.
31. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the 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.
32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
33. Brouwer MA, Verheugt FW. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1270-4.
34. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (4 Suppl S): 62S-69S.
35. **Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen JK, et al. Anti-thrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008; 2: 1-9. **Unico documento di consenso finora pubblicato specificamente focalizzato sulla gestione di pazienti in terapia anticoagulante orale (per fibrillazione atriale) sottoposti a stenting coronarico.****
36. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 117-24.
37. Helft G, Gilard M, Le Feuvre C, Zaman AG. Drug insight: antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients with an indication for oral anticoagulation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 673-80.
38. Rubboli A, Verheugt FW. Antithrombotic treatment for patients on oral anticoagulation undergoing coronary stenting: a review of the available evidence and practical suggestions for the clinician. *Int J Cardiol* 2008; 123: 234-9.