

CORRISPONDENZA

Terapia antitrombotica ottimale nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent: la vera domanda oggi è...

A partire dal 2008, quando è stato pubblicato il primo documento di consenso¹, la domanda chiave per i pazienti con fibrillazione atriale (FA) sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent (PCI) è stata quale dovesse essere il regime antitrombotico ottimale da utilizzare. Sulla base di dati osservazionali, generalmente di piccole dimensioni e non randomizzati, nonché di estrapolazioni da altri contesti clinici, la risposta è consistita nella cosiddetta triplice terapia, e cioè nella combinazione di un anticoagulante orale (a quel tempo solo antagonista della vitamina K, AVK), aspirina e clopidogrel, in virtù della superiore efficacia sui principali eventi avversi cardiaci e cerebrali (MACCE), quali morte, infarto miocardico, reintervento di rivascolarizzazione miocardica urgente, trombosi di stent e ictus¹.

Poiché la triplice terapia è risultata associata ad una rilevante incidenza di emorragie maggiori e/o totali, la domanda successiva è stata come si potessero limitare tali complicanze. Sulla base ancora una volta di dati osservazionali, di piccole dimensioni e non randomizzati, la risposta è consistita nella raccomandazione di usare sistematicamente l'approccio radiale per eseguire la PCI, limitare il più possibile la durata della triplice terapia, ridurre l'intensità dell'anticoagulazione orale con AVK mantenendo l'international normalized ratio (INR) tra 2.0 e 2.5, usare basse dosi di aspirina e provvedere *rutinariamente* alla gastroprotezione con un inibitore della pompa protonica¹.

Evidenze successive hanno poi dimostrato come la strategia più efficace per limitare gli eventi emorragici fosse probabilmente rappresentata dalla cosiddetta duplice terapia, e cioè dalla combinazione di anticoagulante orale, sia AVK che non-antagonista della vitamina K (NAO), e singolo antiaggregante piastrinico, generalmente clopidogrel, con omissione dell'aspirina². La duplice terapia è risultata significativamente più sicura, e ancora di più quando l'anticoagulante orale usato fosse un NAO², rispetto alla triplice terapia convenzionale con AVK, aspirina e clopidogrel relativamente all'incidenza di emorragie maggiori e/o clinicamente rilevanti². Questo in assenza di apparenti differenze di efficacia sull'incidenza di MACCE².

Sebbene gli studi di confronto fra triplice e duplice terapia fossero tutti sottodimensionati per consentire conclusioni definitive circa la reale sovrapposibilità di efficacia dei due regimi antitrombotici, nei pazienti con FA sottoposti a PCI questi vengono oggi sostanzialmente proposti in alternativa²⁻⁴. In realtà, neppure negli studi di confronto fra triplice e duplice terapia quest'ultima è stata mai somministrata fin dall'inizio. La randomizzazione ai due bracci di trattamento avveniva infatti alcuni giorni (fino a 14) dopo l'esecuzione della PCI, durante e dopo la quale veniva sempre somministrata aspirina (e quindi triplice terapia). In considerazione del fatto che l'aspirina inibisce irreversibilmente le piastrine per tutta la durata della loro vita, e cioè circa 7-10 giorni, e che almeno il 50% del pool di piastrine inibite deve essere sostituito da nuovi elementi per ripristinare un'adeguata attività emostatica⁴, si può stimare che la triplice terapia sia stata somministrata per alcuni giorni/settimane a tutti i pazienti arruolati negli studi di confronto. Al punto che un periodo minimo, compreso fra 1

settimana e 1 mese, di triplice terapia è attualmente previsto dai principali documenti internazionali di consenso²⁻⁴.

Pertanto, la vera domanda da formulare oggi è non è in realtà quale regime antitrombotico, triplice o duplice, debba essere prescritto, ma piuttosto per quanto tempo l'inevitabile, iniziale triplice terapia debba essere mantenuta.

Andrea Rubboli*, Giulia Ricci Lucchi, Sabine Vecchio

*Dipartimento Cardiovascolare - AUSL Romagna, U.O. Cardiologia
Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna
e-mail: andrea.rubboli@auslromagna.it

BIBLIOGRAFIA

1. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-36.
2. Lip GY, Collet JP, Haude M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-3a-y.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
4. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2018;138:527-36.

"To clip or not to clip" – Altre considerazioni sulla riparazione transcateretere dell'insufficienza mitralica secondaria nei pazienti con insufficienza cardiaca

Lo scorso anno sono stati pubblicati due studi randomizzati sull'impiego della MitraClip nei pazienti con insufficienza mitralica (IM) secondaria a insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), che hanno dato risultati almeno apparentemente contraddittori^{1,2}. Nel ricercare una chiave interpretativa unificante, la comunità cardiologica si è mostrata più propensa a dar credito al beneficio offerto dalla correzione dell'IM secondaria con MitraClip riscontrato nello studio COAPT che non ai dubbi generati dallo studio MITRA-FR, in accordo con la tendenza diffusa a preferire gli studi con risultati positivi rispetto a quelli con esiti neutri o negativi. Non sembrano fare eccezione, seppure con sfumature diverse, i commenti del clinico³ e dell'interventista⁴ pubblicati sul numero di aprile di questo Giornale. Le osservazioni che seguono vorrebbero portare l'attenzione degli autori dei commenti e dei lettori su alcuni aspetti morfofunzionali dell'IM secondaria, e su alcune interpretazioni alternative dei risultati dei due trial.

Nei commenti si sottolinea che i pazienti dello studio MITRA-FR avevano una cardiomiopatia più severa (vedi volumetria cardiaca) e un'IM meno grave (vedi orifizio rigurgitante effettivo, EROA) rispetto a quelli dello studio COAPT, e questo giustificerebbe l'impatto trascurabile dell'impianto di MitraClip nel primo studio. Però se si assume che l'IM sia secondaria alla dilatazione ventricolare, viene da chiedersi come sia possibile che a una maggiore dilatazione si associ un minor rigurgito.

Una prima risposta può derivare dall'osservazione che, all'arruolamento, il tasso di impiego di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti recettoriali dell'angiotensina, o sacubitril/valsartan era superiore nello studio MITRA-FR rispetto al COAPT (83 vs 71.5% nei trattati e 86 vs 63% nei controlli): l'uso più frequente dei trattamenti raccomandati potrebbe aver contribuito a controllare maggiormente la quota dinamica del rigurgito mitralico nei pazienti francesi. A fronte di una diversa gravità della cardiomiopatia, la mortalità a 1 anno era simile nei gruppi di controllo dei due studi (MITRA-FR 22.5%, COAPT 23%), il che rinforza l'ipotesi di una più efficace gestione medica nello studio MITRA-FR rispetto al COAPT.

L'interpretazione del rapporto tra dilatazione ventricolare e grado di IM con il criterio della *proporzionalità*, proposto dal gruppo di Milton Packer⁵ e citato nei commenti, è elegante sotto il profilo fisiopatologico, e funzionale al processo decisionale. A coloro che sono interessati agli aspetti eziopatogenetici e morfologici, si può ricordare che non tutte le IM secondarie nascono (o restano) uguali: a valori simili di volume e di frazione di eiezione del ventricolo sinistro possono corrispondere alterazioni morfofunzionali diverse relativamente al rapporto tra asse longitudinale e diametro trasverso, alla deformazione del profilo ventricolare, alla distribuzione dell'ipertrofia, della fibrosi e delle asinerzie. Questi e altri fattori, ad esempio le proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, e anche le dimensioni, la distensibilità e la contrattilità dell'atrio, e la funzione ventricolare destra, possono influire sulle diverse componenti dell'apparato valvolare (anello, lembi, corde, papillari), sull'entità dell'IM e sulla sua variabilità in rapporto alle condizioni di carico. La natura dinamica dell'IM secondaria è dimostrata dal suo sostanziale azzeramento quando il ventricolo sinistro viene radicalmente decaricato, come accade quasi sempre dopo impianto di un dispositivo di assistenza meccanica. In rari casi, caratterizzati da dilatazione estrema dell'atrio sinistro e dell'anulus, l'IM può persistere anche dopo impianto di dispositivo di assistenza meccanica, e limitarne il beneficio emodinamico⁶. Altre alterazioni di natura *strutturale* che più spesso si sviluppano nel contesto dell'IM che definiamo *funzionale* sono l'allungamento e l'ispessimento dei lembi, la rottura di corde secondarie, le lesioni su base ischemica dei muscoli papillari. Vale ricordare che nello studio EVEREST II, che ha randomizzato i pazienti a correzione percutanea (con MitraClip) o chirurgica dell'IM, i soggetti con valvulopatia strutturale – su base per lo più degenerativa – hanno tratto maggior beneficio dalla procedura transcateretere rispetto a quelli con IM funzionale. È quasi ovvio affermare che quanto più è rilevante la componente strutturale del rigurgito, tanto più è probabile che un trattamento che corregge il difetto valvolare abbia un effetto favorevole sugli esiti clinici e anche sul rimodellamento inverso. Per contro, una volta che la dilatazione ventricolare sia progredita fino all'irreversibilità (per effetto della malattia miocardica, a sua volta aggravata

dal sovraccarico di volume generato dal rigurgito mitralico), l'impatto della correzione diretta dell'IM sarà marginale^{3,7}. A sostegno di queste considerazioni si ricorda che il sottogruppo dello studio COAPT con EROA <30 mm² e volume telediastolico indicizzato >96 ml/m² non ha tratto beneficio dall'impianto di MitraClip⁴. Quest'ultimo dato, tra l'altro, indurrebbe a ridimensionare la supposta superiorità tecnica degli sperimentatori americani, che viene più o meno esplicitamente indicata tra i possibili determinanti del diverso impatto del trattamento con MitraClip sugli esiti clinici al di qua e al di là dell'oceano^{3,4}.

Successivamente alla pubblicazione dei trial commentati sul Giornale sono stati presentati i risultati dell'impianto di MitraClip nei pazienti con IM secondaria inclusi negli studi EVEREST II: la casistica (618 pazienti) comprendeva prevalentemente soggetti considerati ad alto rischio chirurgico, arruolati nel registro osservazionale. La mortalità a 1 anno è stata del 24%, simile a quella osservata nei gruppi di controllo degli studi randomizzati e nel gruppo trattato dello studio MITRA-FR, e decisamente superiore a quella del gruppo trattato del COAPT⁸. Apparentemente, le caratteristiche di base dei pazienti non giustificano questa discrepanza. È lecito pertanto dubitare della generalizzabilità dei risultati del COAPT. Oltre a una selezione molto accurata dei pazienti, il disegno dello studio prevedeva tra l'altro di non modificare la terapia medica durante il follow-up, allo scopo di evidenziare l'effetto incrementale della procedura interventistica: questo rigore metodologico ha consentito di conseguire l'obiettivo con ampio margine, ma può sorgere il sospetto che un beneficio di tale entità sia ottenibile solo all'interno di uno scenario allestito *ad hoc*. Dal punto di vista dello specialista dell'insufficienza cardiaca, e in accordo con le linee guida, in una condizione intrinsecamente mutevole e influenzata da eventi intercorrenti come l'insufficienza cardiaca cronica, la terapia medica ottimale non è una combinazione stabilita una volta per sempre, ma il risultato dinamico dell'osservazione del paziente nel tempo. Un approccio proattivo all'ottimizzazione della terapia è particolarmente importante quando si rendono disponibili nuovi trattamenti di provata superiorità rispetto al precedente "standard of care": i pazienti che all'arruolamento assumevano sacubitril/valsartan erano pochi nello studio MITRA-FR (10%) e pochissimi nel COAPT (3.5%). Uno studio su 118 pazienti con HFrEF (frazione di eiezione media 34%) e IM secondaria ha mostrato, a 1 anno, una riduzione del volume di rigurgito, dell'EROA e del volume telediastolico del ventricolo sinistro significativamente maggiore nei soggetti randomizzati a sacubitril/valsartan vs valsartan⁹. Si potrebbe sostenere che oggi il trattamento interventistico dell'IM secondaria dovrebbe essere considerato (e sperimentato) dopo implementazione e titolazione della terapia con inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina¹⁰. Nel frattempo l'ingegneria biomedica appronta nuove tecniche e nuovi dispositivi per la correzione transcateretere dell'IM... e la storia continua.

Maria Frigerio*, Manlio G. Cipriani

Cardiologia 2 – Insufficienza Cardiaca e Trapianto
De Gasperis Cardio Center

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
*e-mail: maria.frigerio@ospedaleniguarda.it

BIBLIOGRAFIA

1. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al.; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.
2. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.
3. Senni M, Iacovoni A, Fiocca L. Gli studi MITRA-FR e COAPT: il punto di vista del cardiologo clinico. *G Ital Cardiol* 2019;20:190-3.
4. Masiero G, Musumeci G. Gli studi MITRA-FR e COAPT: il punto di vista del cardiologo interventista. *G Ital Cardiol* 2019;20:194-7.
5. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353-62.
6. Ammirati E, Musca F, Cannata A, et al. Limited changes in severe functional mitral regurgitation and pulmonary hypertension after left ventricular assist device implantation: a clue to consider concurrent mitral correction? *Int J Cardiol* 2013;167:e35-7.
7. Badhwar V, Alkhouli M, Mack MJ, Thourani VH, Ailawadi G. A pathoanatomic approach to secondary functional mitral regurgitation: evaluating the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019 Jan 26. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.12.102 [Epub ahead of print].
8. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, et al.; EVEREST II Investigators. One year outcomes after MitraClip for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;139:37-47.
9. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation: PRIME Study. *Circulation* 2019;139:1354-65.
10. Mullens W, Martens P. Sacubitril/valsartan to reduce secondary mitral regurgitation. *Circulation* 2019;139:1366-70.