

Dibattito sulla “dual pathway inhibition”: Terapia antiplastrinica e anticoagulante in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica e ad alto rischio di eventi ischemici ricorrenti. Focus sulle strategie *anticoagulation-based*

Sabato Sorrentino, Annalisa Mongiardo, Ciro Indolfi

Istituto di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi “Magna Graecia”, Catanzaro

G Ital Cardiol 2023;24(4 Suppl 2):215-235

Nonostante l'utilizzo di strategie di prevenzione secondaria sempre più efficaci, circa il 5-10% dei pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea presenta un rischio significativamente più alto di eventi ischemici ricorrenti, sia per la progressione e l'evoluzione della malattia aterosclerotica coronarica che per la restenosi o la trombosi dello stent¹.

Diverse sono le caratteristiche cliniche e procedurali che identificano i pazienti ad alto rischio ischemico².

Lo studio di registro multicentrico REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), che ha arruolato circa 45227 pazienti con multipli fattori di rischio cardiovascolare o con malattia aterosclerotica conclamata, ha evidenziato come la presenza di arteriopatia polidistrettuale (hazard ratio [HR] 1.99; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.78-2.24; p=0.001), storia di eventi ischemici entro 1 anno (HR 1.71; IC 95% 1.57-1.85; p=0.001) ed il diabete (HR 1.44; IC 95% 1.36-1.53; p=0.001) fossero tra i maggiori predittori di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus a 4 anni¹.

In un'analisi retrospettiva ancora più ampia che ha incluso circa 98000 pazienti con storia di infarto miocardico acuto dal registro nazionale svedese dal 2006 al 2011, la presenza di diabete, insufficienza renale cronica (IRC), vasculopatia periferica, pregressa rivascolarizzazione miocardica chirurgica, ictus e scompenso cardiaco era associata ad un'incidenza oltre 3 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo³.

In linea con questi ed altri studi osservazionali, le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla sindrome coronarica cronica del 2019 definiscono pazienti ad alto rischio ischemico quelli con malattia coronarica multivasale ed almeno una tra le seguenti caratteristiche cliniche quali il diabete mellito in trattamento farmacologico, infarto miocardico ricorrente, arteriopatia periferica o IRC di grado moderato (velocità di filtrazione glomerulare stimata 15-59 ml/min/1.73 m²)⁴. Successivamente le linee guida ESC 2020 sulle sindromi coronariche

acute senza soprasslivellamento del tratto ST estendono la definizione di elevato rischio trombotico anche a variabili cliniche procedurali come la lunghezza, il tipo di lesione trattata o il numero di stent utilizzati (Tabella 1)⁵.

Tra le strategie di trattamento disponibili per questi pazienti, queste linee guida introducono per la prima volta una strategia *anticoagulation-based* con rivaroxaban (2.5 mg bid) in aggiunta ad aspirina, in assenza di un elevato rischio di sanguinamento. Il profilo di efficacia e sicurezza di questo

Tabella 1. Definizione di pazienti ad alto rischio trombotico secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia⁵.

Malattia aterosclerotica coronarica complessa più uno dei seguenti criteri:

Fattori di rischio clinico

- Diabete mellito in trattamento farmacologico
- Storia di infarto miocardico ricorrente
- Malattia aterosclerotica coronarica multivasale
- Malattia aterosclerotica polidistrettuale
- Malattia aterosclerotica coronarica prematura (soggetti con meno di 45 anni) o aggressiva (nuove lesioni nel giro di 2 anni)
- Malattie sistemiche infiammatorie concomitanti (HIV, lupus eritematoso sistemico, ecc.)
- IRC (eGFR 15-59 ml/min/1.73 m²)

Fattori di rischio procedurali

- Almeno 3 stent impiantati
- Almeno 3 lesioni trattate
- Lunghezza totale degli stent utilizzati >60 mm
- Storia di rivascolarizzazioni complesse (tronco comune, biforcazione con 2 stent, occlusioni croniche totali, unico vaso pervio)
- Storia di trombosi dello stent in pazienti con terapia antiplastrinica

In accordo con le raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia la definizione di malattia aterosclerotica coronarica complessa si basa sul giudizio clinico individuale con la conoscenza della storia cardiovascolare e/o dell'anatomia coronarica dei pazienti. eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IRC, insufficienza renale cronica.

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Ciro Indolfi Istituto di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi “Magna Graecia”, Viale Europa, 88100 Catanzaro
e-mail: indolfi@unicz.it

Tabella 2. Prevalenza ed eventi avversi dei pazienti "COMPASS-like" in studi di registro.

| Studio | Anno di pubblicazione | Popolazione totale | COMPASS-like (%) | Follow up (anni) | Eventi avversi |
|--|-----------------------|--------------------|------------------|------------------|--|
| REACH Registry ⁹ | 2018 | 31 873 | 52.90 | 1 | COMPASS-like vs COMPASS trial aspirin arm*: • MACE 4.2% vs 2.9% per 100 pazienti-anno |
| TERCET-CAD Registry ¹⁰ | 2019 | 12 286 | 31.60 | 2 | COMPASS-like vs COMPASS trial aspirin arm*: • MACE 9.0% vs 6.0% |
| Western Denmark Heart Registry ¹¹ | 2019 | 52 132 | 22.88 | 1 | COMPASS-like vs No COMPASS-like [§] : • MACE 4.8% vs 2.3% per 100 pazienti-anno • Ictus emorragico 0.2% vs 0.1% per 100 pazienti-anno |
| FAST-MI Registry ¹² | 2019 | 9954 | 44.00 | 5 | COMPASS-like vs No COMPASS-like [§] : • Mortalità 16.5% vs 8.8% |
| Faria et al. ¹³ | 2020 | 780 | 32.10 | ND | - |
| Kataruka et al. ¹⁴ (Veterans Affairs Healthcare System) | 2021 | 1 248 124 | 39.1 | ND | - |
| START Registry ⁸ | 2021 | 4068 | 44.50 | 1 | COMPASS-like vs No COMPASS-like [§] : • MACE 2.0% vs 0.9% • Sanguinamento maggiore 0.4% vs 0% |
| Millesimo et al. ¹⁵ | 2023 | 10 048 | 53.40 | ND | - |

MACE: eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus); ND, non disponibile.

*COMPASS-like vs COMPASS trial aspirin arm: pazienti categorizzati secondo i criteri di inclusione ed esclusione dello studio COMPASS (COMPASS-like) confrontati con quelli inclusi nel braccio di trattamento con sola aspirina dello stesso studio (COMPASS trial aspirin arm).

[§]Pazienti COMPASS like vs No COMPASS-like: pazienti categorizzati secondo i criteri di inclusione ed esclusione dello studio COMPASS (COMPASS-like) confrontati con pazienti che non presentano tali criteri (No COMPASS-like).

approccio terapeutico è stato valutato nello studio COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), un trial multicentrico pubblicato nel 2017, che ha confrontato il rivaroxaban (2.5 mg bid) in associazione ad aspirina 100 mg/die o il solo rivaroxaban 5 mg bid vs la sola aspirina 100 mg/die, in 27 395 pazienti con coronaropatia stabile (90.5%) o arteriopatia periferica (27.2%) ad un follow-up medio di 23 mesi. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per il raggiungimento dei criteri di superiorità predefiniti per l'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus), a favore del braccio rivaroxaban 2.5 mg bid più aspirina rispetto alla sola aspirina (4.1% vs 5.4%; HR 0.76; IC 95% 0.66-0.86; p<0.001), con una riduzione significativa del rischio di ictus (0.9% vs 1.6%; HR 0.58; IC 95% 0.44-0.76; p<0.001), mortalità per tutte le cause (3.4% vs 4.1%; HR 0.82; IC 95% 0.71-0.96; p=0.01) e mortalità cardiovascolare (1.7% vs 2.2%; HR 0.78; IC 95% 0.64-0.96; p=0.02). Tra gli endpoint di sicurezza la strategia rivaroxaban 2.5 mg bid più aspirina ha visto aumentare il rischio di emorragie maggiori (3.1% vs 1.9%; HR 1.70; IC 95% 1.40-2.05; p<0.001), ma senza alcuna differenza nei sanguinamenti fatali o nei sanguinamenti sintomatici in organi critici⁶. Questo beneficio clinico netto è apparso più evidente nel sottogruppo dei pazienti con più distretti vascolari interessati, IRC, scompenso cardiaco o diabete mellito (4.7% vs 5.9%; HR 0.80; IC 95% 0.70-0.91; p<0.001)⁷.

Nel corso di questi ultimi anni diversi studi di registro nazionali ed internazionali hanno valutato l'applicabilità di questa strategia nella popolazione generale (Tabella 2)⁸⁻¹⁵. In 4068 pazienti inclusi nello studio di registro multicentrico START (STable Coronary Artery Disease Registry), il 44.5%

dei pazienti erano candidabili ad una strategia "COMPASS-like". In particolare, questi pazienti presentavano una incidenza di eventi avversi, definita come un composito di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus ad 1 anno, numericamente superiore al gruppo di controllo (2% vs 0.9%)⁸. Inoltre, il rischio di eventi avversi aumentava all'aumentare dei fattori di rischio presenti. Allo stesso modo, in una interessante analisi dallo studio di registro internazionale REACH, il 53.4% dei pazienti arruolati presentava i criteri di inclusione del trial COMPASS. Inoltre, questi pazienti presentavano un'incidenza annuale di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus significativamente più alta rispetto a quella osservata nel trial (4.2% vs 2.9%; p<0.001). Questi studi hanno rivelato come i benefici derivanti da un eventuale utilizzo di una strategia con rivaroxaban 2.5 mg bid in aggiunta all'aspirina possano essere anche teoricamente maggiori nella popolazione generale, rispetto a quelli osservati nel trial clinico⁹.

In conclusione, i pazienti con malattia aterosclerotica coronarica multivasale in associazione al diabete, arteriopatia periferica o IRC presentano un elevato rischio di eventi ischemici ricorrenti e rappresentano una fetta significativa di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea. In questo sottogruppo di pazienti, un approccio *anticoagulation-based* si è dimostrato superiore alla sola monoterapia con aspirina, riducendo significativamente il rischio di eventi ischemici ricorrenti in assenza di sanguinamenti fatali. Tuttavia, se questo approccio terapeutico debba essere utilizzato in alternativa ad una duplice terapia antiaggregante prolungata rimane uno degli argomenti di discussione più interessanti in tema di prevenzione cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
2. Sorrentino S, Giustino G, Baber U, et al. Dual Antiplatelet therapy cessation and adverse events after drug-eluting stent implantation in patients at high risk for atherothrombosis (from the PARIS Registry). *Am J Cardiol* 2018;122:1638-46.
3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
7. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, Shestakovska O, Yusuf S, Fox KAA. The COMPASS trial. *Circulation* 2020;142:40-8.
8. De Luca L, Formigli D, Meessen J, et al. COMPASS criteria applied to a contemporary cohort of unselected patients with stable coronary artery diseases: insights from the START registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:513-20.
9. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Eur Heart J* 2018;39:750-7a.
10. Desperak P, Hudzik B, Gąsior M. Assessment of patients with coronary artery disease who may benefit from the use of rivaroxaban in the real world: implementation of the COMPASS trial in the TERCET registry population. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:460-8.
11. Würtz M, Olesen KKW, Thim T, Kristensen SD, Eikelboom JW, Maeng M. External applicability of the COMPASS trial: the Western Denmark Heart Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:192-9.
12. Schiele F, Puymirat E, Ferrières J, et al. The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light of the COMPASS trial: the COMPASS criteria applied to a post-MI population. *Int J Cardiol* 2019;278:7-13.
13. Faria D, Santos M, Baptista SB, et al. Eligibility for extended antithrombotic therapy for secondary prevention of acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol* 2020;39:493-501.
14. Kataruka A, Mahtta D, Akeroyd JM, et al. Eligibility for low-dose rivaroxaban based on the COMPASS trial: insights from the Veterans Affairs Healthcare System. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:533-8.
15. Millesimo M, Elia E, Marengo G, et al. Antithrombotic strategy in secondary prevention for high-risk patients with previous acute coronary syndrome: overlap between the PEGASUS eligibility and the COMPASS eligibility in a large multicenter registry. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023;23:77-87.