

## Terapia antitrombotica nei pazienti con fibrillazione atriale e coronaropatia cronica

La concomitante presenza di fibrillazione atriale (FA) e coronaropatia (CAD) è sempre più frequentemente riscontrata e solleva il dilemma della scelta della terapia antitrombotica. Infatti, circa il 5-7% dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) ha un'indicazione a terapia anticoagulante orale (TAO) a lungo termine. Mentre la scelta di tipologia e durata della combinazione di TAO e antiaggregante nei 12 mesi successivi alla procedura è stata ampiamente esplorata mediante trial randomizzati e metanalisi, l'indicazione presente nelle linee guida riguardo al mantenimento della sola TAO dopo questo periodo in pazienti non sottoposti a PCI era basata sui risultati del registro osservazionale danese. Tuttavia, nella pratica clinica questa indicazione è largamente disattesa, con una sostanziale percentuale di pazienti che assumono una terapia combinata. In questo contesto, l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con TAO rispetto all'associazione di TAO e antiaggregante è stata recentemente valutata dal trial randomizzato OAC-alone, inconclusivo a causa dell'interruzione precoce per la lentezza nell'arruolamento.

Il trial multicentrico AFIRE (Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease), è stato sviluppato in Giappone con l'obiettivo di valutare la non inferiorità della monoterapia con rivaroxaban rispetto alla combinazione di rivaroxaban ed un antiaggregante in pazienti con FA e CAD dimostrata angiograficamente, non sottoposti a rivascolarizzazione oppure a distanza di un anno dalla procedura di PCI o bypass aorto-coronarico (CABG). Tra febbraio 2015 e settembre 2017 sono stati randomizzati 2236 pazienti. Di questi il 79% era di sesso maschile. 1564 (70.6%) erano stati sottoposti a PCI e 252 (11.4%) a CABG. Il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC medio era 4, mentre il punteggio medio di HAS-BLED era 2. Nel gruppo di terapia combinata 778 pazienti (70.2%) assumevano aspirina, 297 (26.8%) un inibitore P2Y<sub>12</sub>. Il trial è stato interrotto precocemente (a un follow-up mediano di 23 mesi) a causa di un incremento di mortalità nel gruppo di terapia combinata. I risultati principali sono i seguenti:

1. La monoterapia con rivaroxaban è risultata non inferiore per l'endpoint primario composito di ictus, embolia sistemica, infarto miocardico, angina instabile necessitante rivascolarizzazione o morte per tutte le cause (rispettivamente 4.14% vs. 5.75% per paziente/anno; HR, 0.72; 95% CI, 0.55-0.95; P<0.001 per non inferiorità).
2. Per quanto riguarda l'endpoint di sicurezza (sanguinamenti maggiori secondo i criteri ISTH) la monoterapia con rivaroxaban si è dimostrata superiore alla terapia di combinazione (1.62% vs. 2.76% per paziente/anno; HR 0.59, 95% CI 0.39-0.89, P=0.01 per superiorità).
3. Il gruppo di terapia combinata ha mostrato un'aumentata incidenza di morte per causa non cardiovascolare (30 vs. 15), ma anche cardiovascolare (43 vs. 26).

AFIRE e OAC-alone sono i primi trial randomizzati che hanno tentato di rispondere alla necessità di un maggior grado di evidenza sul tipo di terapia da prescrivere nel paziente con FA e CAD cronica. Il vantaggio dell'AFIRE rispetto al precedente studio è innanzitutto relativo al completamento dell'arruolamento, con conseguente ottenimento di risultati conclusivi. Inoltre, nell'OAC-alone solo un quarto dei pazienti assumeva un anticoagulante orale diretto (DOAC). Il dato dell'AFIRE relativo alla non inferiorità del rivaroxaban in monoterapia potrebbe far ipotizzare invece un possibile ruolo vascolare protettivo dei DOAC a livello della coronaropatia, oltre che del cardioembolismo. In realtà, osservando gli endpoint secondari, la riduzione di eventi cardiovascolari sembra principalmente trainata dalla minor incidenza di ictus emorragico, piuttosto che di eventi coronarici. Tuttavia, resta il dato di una minor mortalità cardiovascolare oltre che non cardiovascolare con la monoterapia. Non potendo escludere un effetto del caso nel determinare questo risultato, l'ipotesi di un ruolo attivo del farmaco necessita una conferma in trial dedicati. Un dato da tenere in considerazione è la posologia di rivaroxaban utilizzata di 10-15 mg al giorno in base al filtrato glomerulare, in quanto in Giappone è questo il dosaggio approvato. Tuttavia, studi di farmacocinetica hanno dimostrato come i livelli ematici di rivaroxaban in pazienti giapponesi che assumevano 15 mg fossero sovrapponibili a quelli di pazienti caucasici che assumevano 20 mg. Inoltre, per quanto riguarda la terapia antiaggregante, il fatto di aver lasciato a discrezione del medico la scelta del tipo di farmaco da utilizzare (aspirina o inibitore del P2Y<sub>12</sub>) potrebbe aver condizionato i risultati e non ne permette la generalizzazione in senso assoluto.

In attesa di ulteriori dati, resta solida la raccomandazione delle linee guida sul mantenimento della sola TAO in pazienti con concomitante FA e CAD cronica.

### Bibliografia

Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*; 2019;**381**:1103-1113