



**SOCIETÀ MEDICA  
DI SANTA MARIA NUOVA**

**X EDIZIONE**

# **Giornate Mediche di Santa Maria Nuova 2018**

**“Doppia antiaggregazione protratta e nuovi campi di utilizzo dei NAO”**

**Dr. Francesco Grossi**

Cardiologia ed Elettrofisiologia Ospedale Santa Maria Nuova

Giornate Mediche di Santa Maria Nuova, Firenze 18-19 Ottobre 2018

---

# Introduzione

- Da una visione stent-orientata ad una visione più globale sul paziente
- Protrarre la duplice terapia antiaggregante (DAPT) non sembra più giustificato dalla prevenzione della trombosi di stent quanto dalla riduzione di infarto non correlato allo stent precedentemente impiantato e dalla riduzione dello stroke. La DAPT diventa una strategia di trattamento sistemico.
- Categoria di pazienti meno studiati e di cui spesso non vediamo possibili complicanze, rimangono in follow-up stretto per un anno e poi vengono seguiti sul territorio o dal medico curante
- Tendenza al decalage dei farmaci per la prevenzione secondaria

# Che percezione abbiamo?

- Quanti dei pazienti ricoverati per SCA rimane in DAPT a due anni dall'evento?

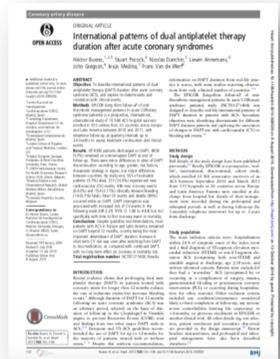
Nel registro EPICOR in Italia il 55% dei pazienti dopo due anni da una SCA rimane in DAPT

- Quanti tra i pazienti in duplice terapia protratta sviluppano complicanze emorragiche?

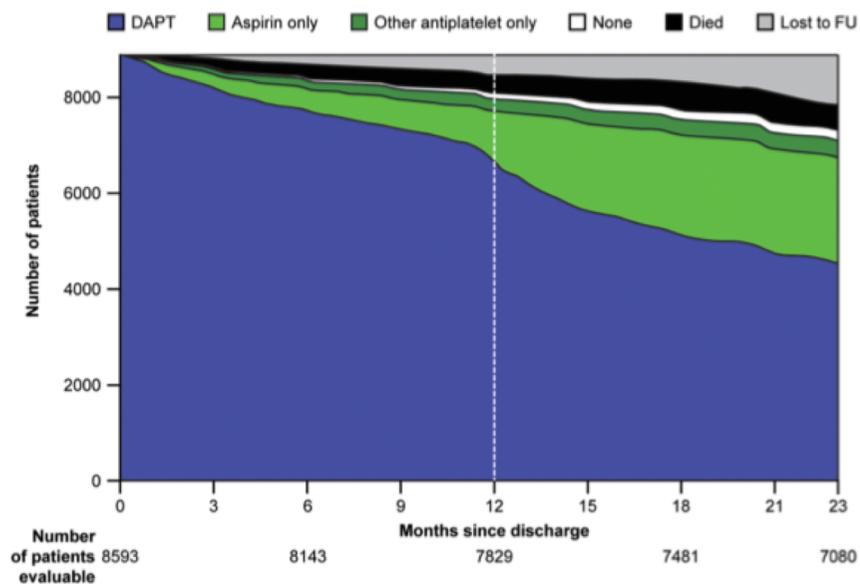
A due anni l'incidenza di sanguinamenti richiedenti ospedalizzazione è stata 1.5% tra i pazienti in DAPT

- Quanti invece hanno nuovi eventi coronarici a due anni?

L' 8% ha avuto nuovi eventi coronarici



# EPICOR Registry



**Figure 1** Changes in medication status during follow-up among patients with ACS discharged on DAPT. ACS, acute coronary syndrome; DAPT, dual antiplatelet therapy; FU, follow-up.

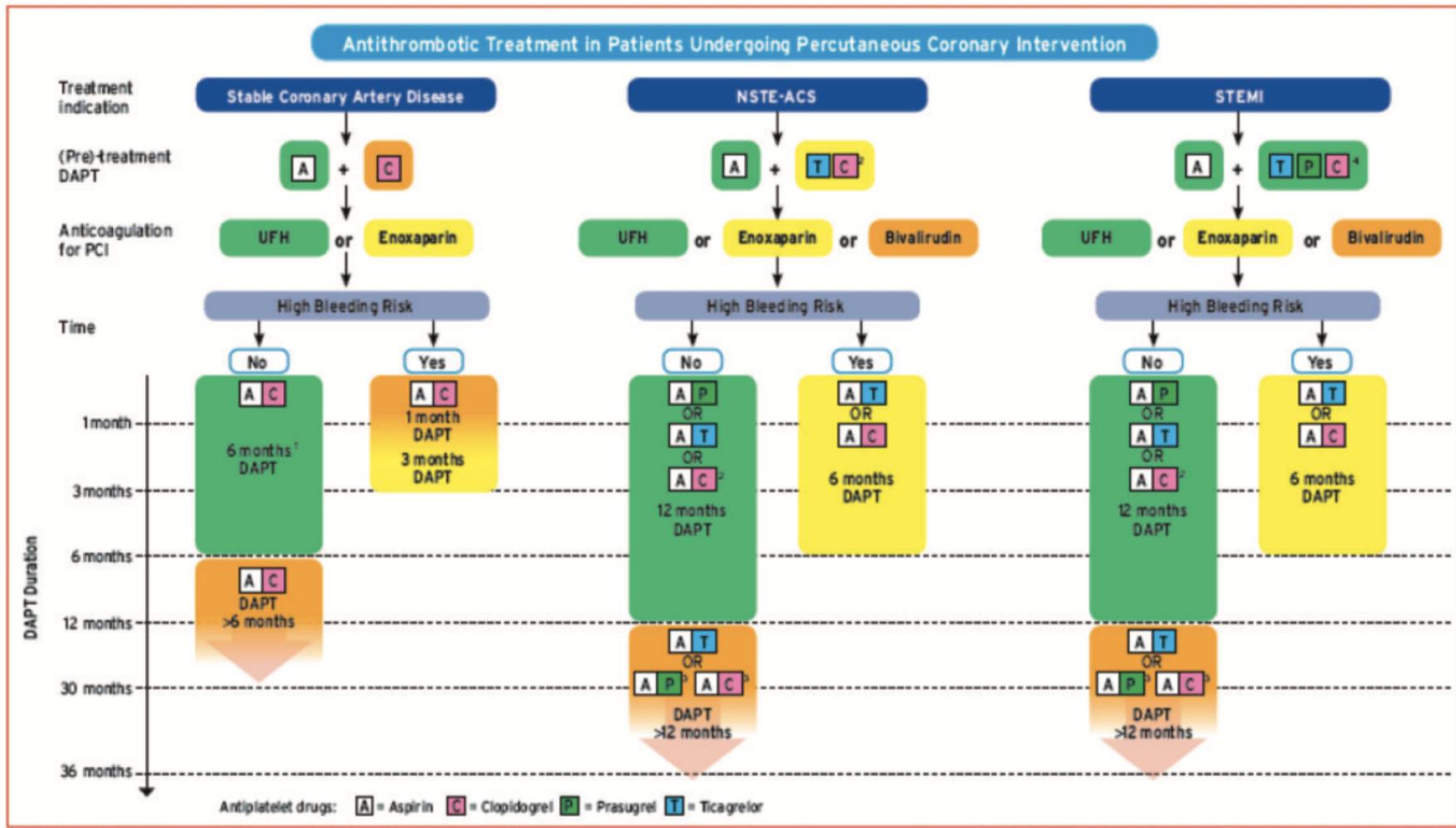


---

## La pratica clinica

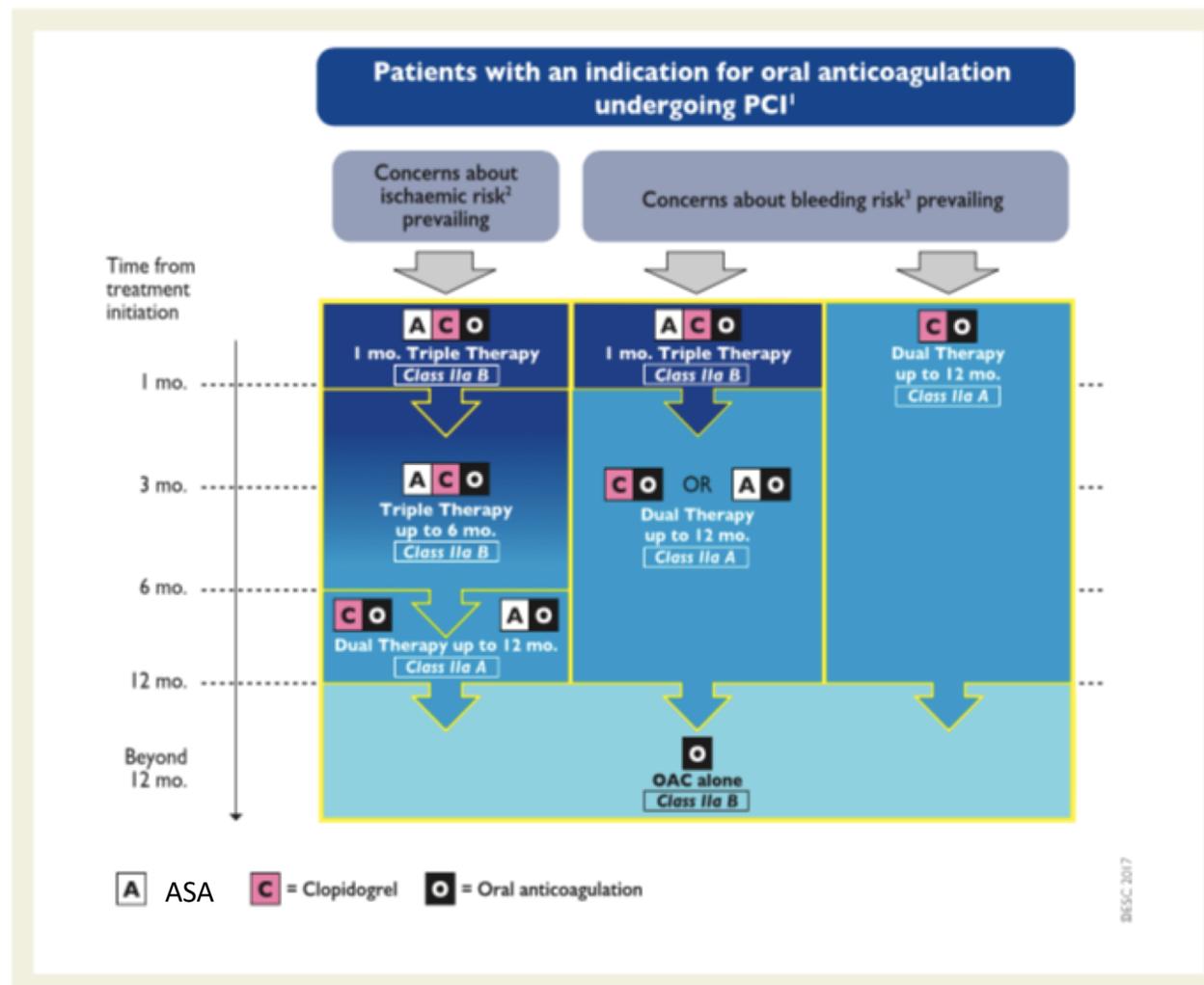
- Le linee guida sempre più complete e dettagliate a coprire casi specifici
- L'overlapping di co-patologie ed il timing con cui queste si presentano o si risolvono, le aspettative del paziente, la compliance terapeutica rappresentano le sfide con cui ci confrontiamo quotidianamente nell'attività ambulatoriale.
- Le priorità cliniche in particolare nelle situazioni più complesse e non codificate devono guidare il processo decisionale.





©ESC 2018

DAPT = dual antiplatelet therapy; DCB = drug-coated balloon; NSTEMI-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome; PCI = percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT = Predicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Antiplatelet Therapy; STEMI = ST-elevation myocardial infarction; UFH = unfractionated heparin.





## 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization

### Recommendations for post-interventional and maintenance treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention

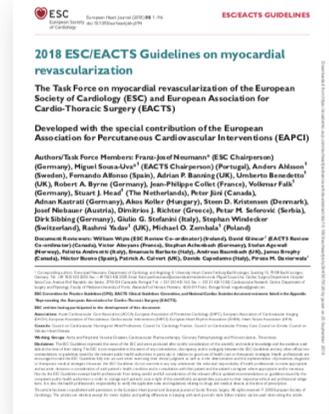
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y <sub>12</sub> inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as an excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ). <sup>701,702,722,723</sup>	I	A
In patients with ACS and stent implantation who are at high risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ), discontinuation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after 6 months should be considered. <sup>729,730</sup>	IIa	B
In patients with ACS treated with BRS, DAPT should be considered for at least 12 months and up to the presumed full absorption of the BRS, based on an individual assessment of bleeding and ischaemic risk.	IIa	C
De-escalation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor treatment (e.g. with a switch from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) guided by platelet function testing may be considered as an alternative DAPT strategy, especially for ACS patients deemed unsuitable for 12-month potent platelet inhibition. <sup>717</sup>	IIb	B
In patients with ACS who have tolerated DAPT without a bleeding complication, continuation of DAPT for longer than 12 months may be considered. <sup>700,731</sup>	IIb	A
In patients with MI and high ischaemic risk <sup>c</sup> who have tolerated DAPT without a bleeding complication, ticagrelor 60 mg b.i.d. for longer than 12 months on top of aspirin may be preferred over clopidogrel or prasugrel. <sup>732–734</sup>	IIb	B
In ACS patients with no prior stroke/TIA, and at high ischaemic risk as well as low bleeding risk, receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg b.i.d. for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation. <sup>720</sup>	IIb	B

ACS = acute coronary syndrome; b.i.d. = twice daily; BRS = bioresorbable scaffold; DAPT = dual antiplatelet therapy; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy; TIA = transient ischaemic attack.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Defined as  $\geq 50$  years of age and having one of the following additional high-risk features: age  $\geq 65$  years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous MI, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance  $< 60$  mL/min.



# Razionale DAPT protratta

## Pegasus TIMI 54

Arruolati pazienti con pregresso infarto miocardico da 1 a 3 anni precedentemente all'arruolamento con le seguenti caratteristiche aggiuntive (una tra):

- Età > o uguale a 65 anni
- Diabete mellito in terapia
- Un ulteriore pregresso infarto miocardico
- CAD multivasale
- Insufficienza renale cronica (clearance creatinina <60 mL/min)

**Criteri di esclusione:** utilizzo di un altro antagonista P2Y12, dipiridamolo, cilostazolo e anticoagulanti durante il periodo in studio, storia di disturbi della coagulazione, storia di ictus ischemico o emorragia intracranica, neoplasia del sistema nervoso centrale, anomalie vascolari intracraniche, sanguinamenti gastrointestinali nei precedenti 6 mesi, chirurgia maggiore nei precedenti 30 giorni.



# Pegasus TIMI 54

- Pazienti randomizzati 1:1:1 per ricevere ticagrelor 90 mg BID, tiragrelor 60 mg BID o placebo in aggiunta ad ASA a basso dosaggio.
- Endpoint primario di efficacia: composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke. Endpoint secondari: morte cardiovascolare, morte per tutte le cause
- 21162 pazienti randomizzati, durata del follow-up 33 mesi





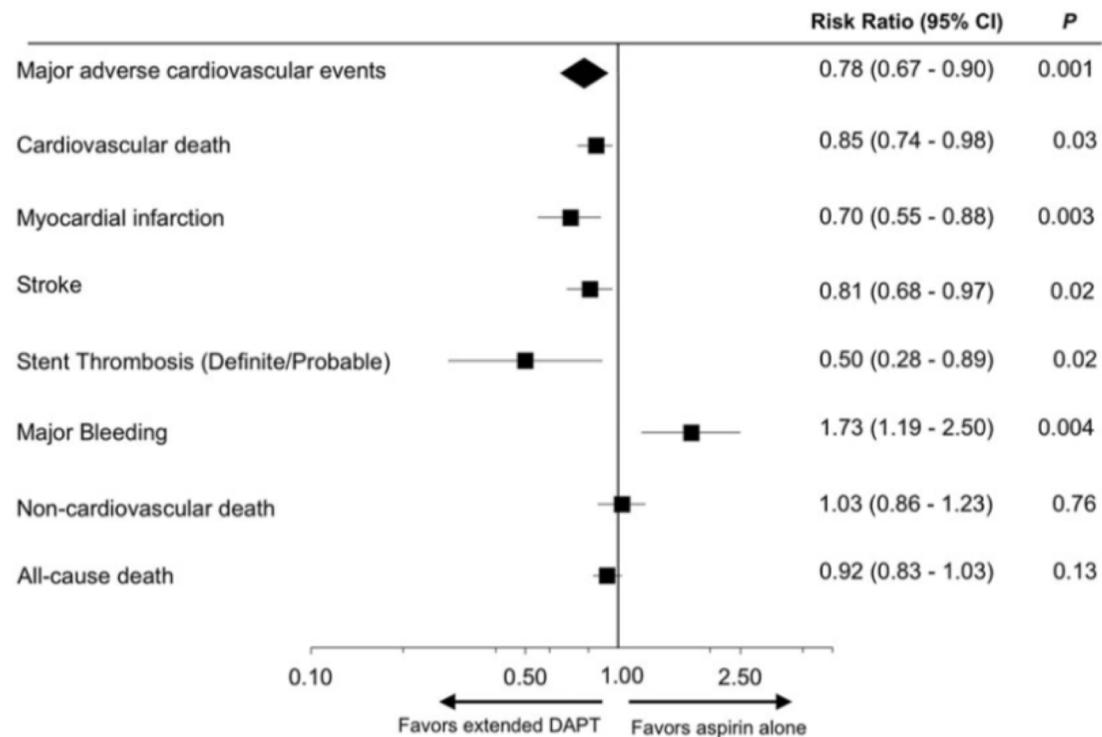
# Pegasus TIMI 54

- Entrambi i dosaggi di ticagrelor se comparati a placebo hanno raggiunto gli endpoint primari.
- La stima è che per 10.000 pazienti trattati siano stati prevenuti 40 eventi nel braccio con Ticagrelor 90 mg BID e 42 eventi nel braccio con Ticagrelor 60 mg BID.
- Sul piano della sicurezza entrambi i dosaggi di ticagrelor hanno incrementato i sanguinamenti (sia i sanguinamenti maggiori che quelli minori) rispetto al placebo. Anche la dispnea in pazienti in terapia con Ticagrelor è risultata più frequente rispetto a placebo.
- Il Ticagrelor 60 mg BID ha mostrato migliore profilo di sicurezza

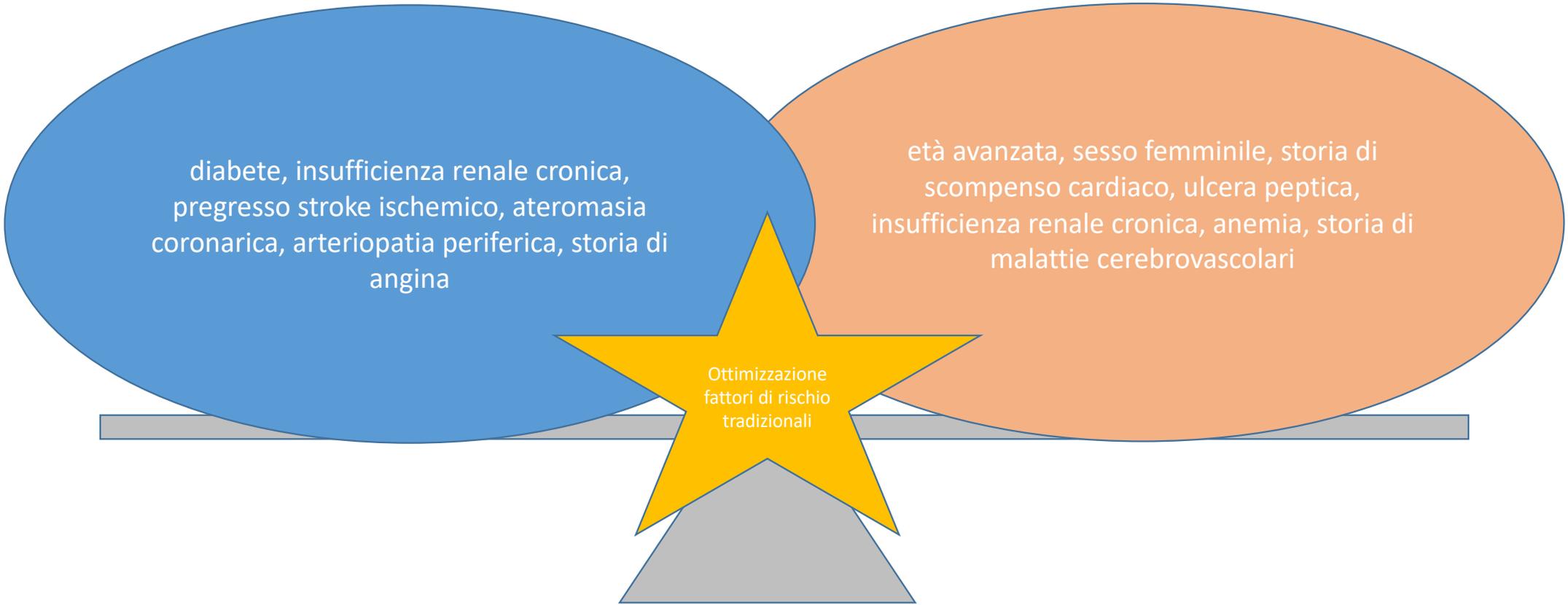


# DAPT prolungata vs ASA

Metanalisi di Udell su 33.000 pazienti con pregresso infarto miocardico



# La bilancia rischio-beneficio del trattamento



diabete, insufficienza renale cronica,  
pregresso stroke ischemico, ateromasia  
coronarica, arteriopatia periferica, storia di  
angina

età avanzata, sesso femminile, storia di  
scompenso cardiaco, ulcera peptica,  
insufficienza renale cronica, anemia, storia di  
malattie cerebrovascolari

Ottimizzazione  
fattori di rischio  
tradizionali

# Score

**Table 3** Risk scores validated for dual antiplatelet therapy duration decision-making

	PRECISE-DAPT score <sup>18</sup>	DAPT score <sup>15</sup>
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of uneventful DAPT
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)
Score calculation <sup>a</sup>	<p>HB <math>\geq 12</math> 11.5 11 10.5 <math>\leq 10</math></p> <p>WBC <math>\leq 5</math> 8 10 12 14 16 18 <math>\geq 20</math></p> <p>Age <math>\leq 50</math> 60 70 80 <math>\geq 90</math></p> <p>CrCl <math>\geq 100</math> 80 60 40 20 0</p> <p>Prior Bleeding No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/></p> <p>Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Age <math>\geq 75</math> -2 pt 65 to &lt;75 -1 pt &lt;65 0 pt</p> <p>Cigarette smoking +1 pt Diabetes mellitus +1 pt MI at presentation +1 pt Prior PCI or prior MI +1 pt Paclitaxel-eluting stent +1 pt Stent diameter &lt;3 mm +1 pt CHF or LVEF &lt;30% +2 pt Vein graft stent +2 pt</p>
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points
Decision making cut-off suggested	Score $\geq 25$ → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score $\geq 2$ → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT
Calculator	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>

©ESC 2017

# Come orientarci?



- Pazienti con elevato profilo di rischio ischemico tra cui diabetici, pazienti con coronaropatia multivasale, pazienti con malattia vascolare periferica.
- In chi ha ben tollerato la DAPT per il primo anno

- Pazienti con storia di stroke/TIA a causa del rischio di sanguinamento
- Pazienti che hanno avuto sanguinamenti maggiori nel primo anno di terapia con DAPT
- Pazienti con necessità di terapia anticoagulante, con diatesi emorragica o che richiedono chirurgia maggiore
- Pazienti fragili o molto anziani, pazienti con anemia cronica, pazienti in cui la situazione clinica globale sia già particolarmente compromessa

---

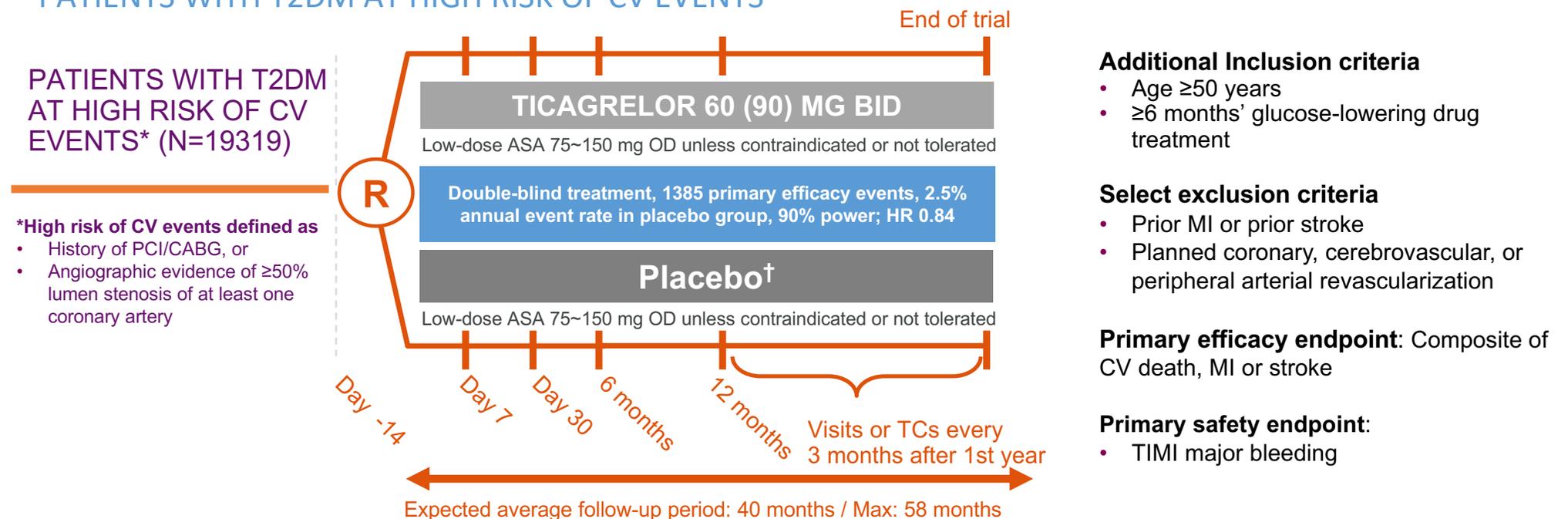
## Presa in carico paziente per DAPT protratta

- Valutazione globale del paziente
- Utilizzo degli score può essere di aiuto senza trascurare la fase di comunicazione e motivazione del paziente a proseguire una terapia che altrimenti ha elevate percentuali di discontinuazione.
- Conoscere bene il paziente
- Rivedere il caso con i colleghi emodinamisti
- Collaborare con i colleghi internisti per studiare possibili anemizzazioni o copatologie che insorgano nel corso del follow-up.

# Uno sguardo ai prossimi trial

## • THEMIS STUDY DESIGN

PRIMARY OBJECTIVE: COMPARE TICAGRELOR BID VS PLACEBO FOR THE PREVENTION OF CV EVENTS IN PATIENTS WITH T2DM AT HIGH RISK OF CV EVENTS\*



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01991795>

Giornate Mediche di Santa Maria Nuova, Firenze 18-19 Ottobre 2018

# Uno sguardo ai prossimi trial

**THALES STUDY DESIGN:** A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International, Multicentre, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ticagrelor and ASA Compared With ASA in the Prevention of Stroke and Death in Patients With Acute Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack

## THALES is a 30 day global DAPT RCT

### POPULATION

Higher TIA risk score\*  
and minor stroke

### ENDPOINTS

1<sup>ary</sup> efficacy  
Stroke + Death

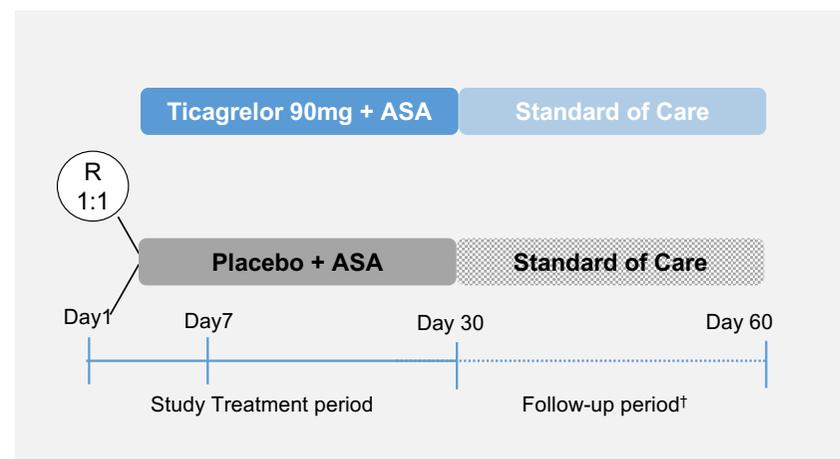
2<sup>ary</sup> efficacy:  
IS, Disability (mRS)

Safety:

major bleeding + leading to discontinuation study  
medication (DAE)

\* Assessed by ABCD score  $\geq 6$ , \*\* assessed by ABCD score  $\geq 4$   
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354429>

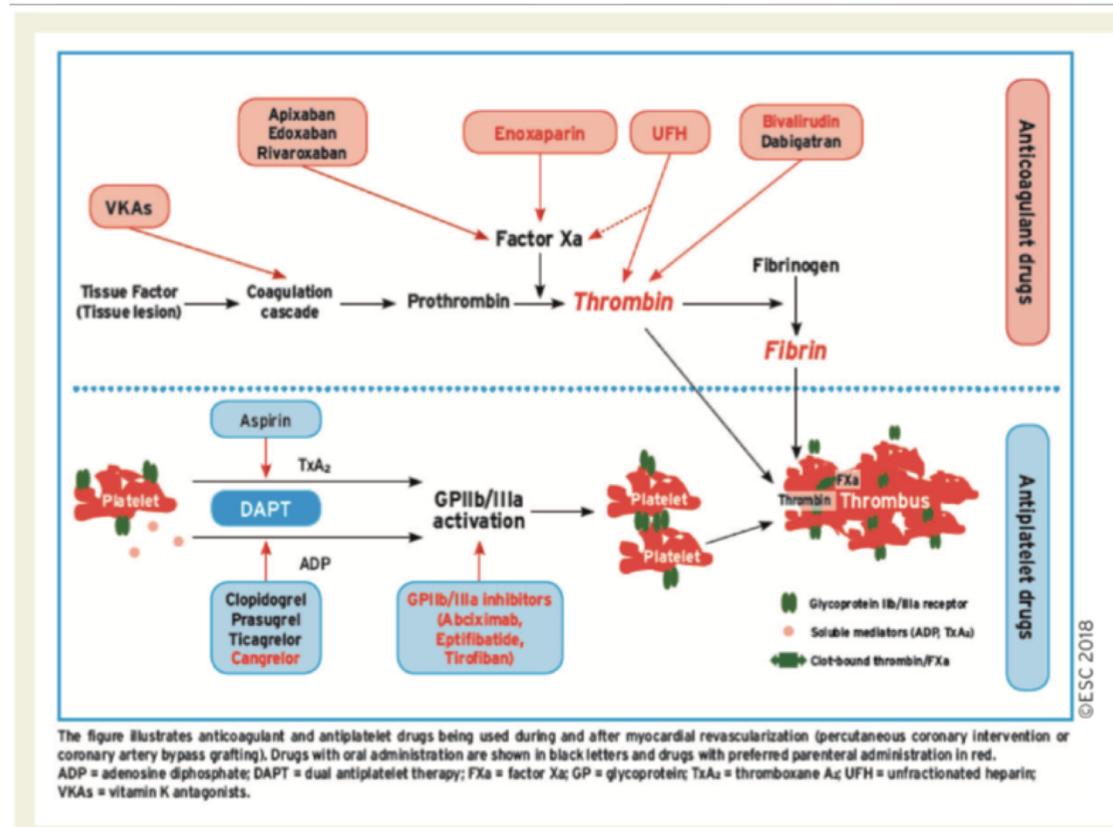
ASA - acetylsalicylic acid ; DAPT- Dual Antiplatelet Therapy; IS – Ischemic Stroke; TIA - transitory ischemic attack; MACE - major cardiovascular events; mRS: modified Rankin Scale



### Study characteristics:

- **Statistics:** HR 0.805, Power 85%
- **Patient no:** 13000 pts
- **FSI-DBL:** 25.5 months (20-22m if positive interim)
- **Centers:** ~450 study sites in approx. 30 Countries

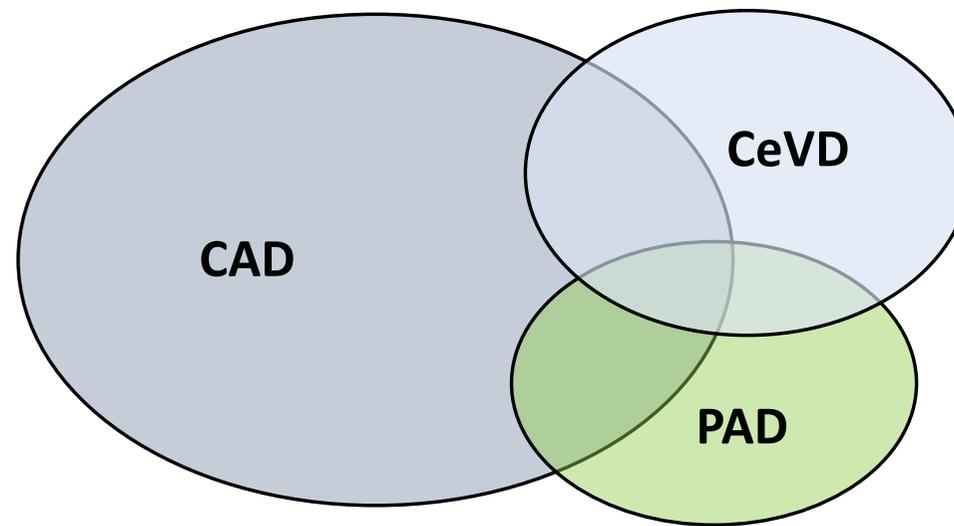
# ...nuovi campi di utilizzo dei NAO



---

# Registro REACH

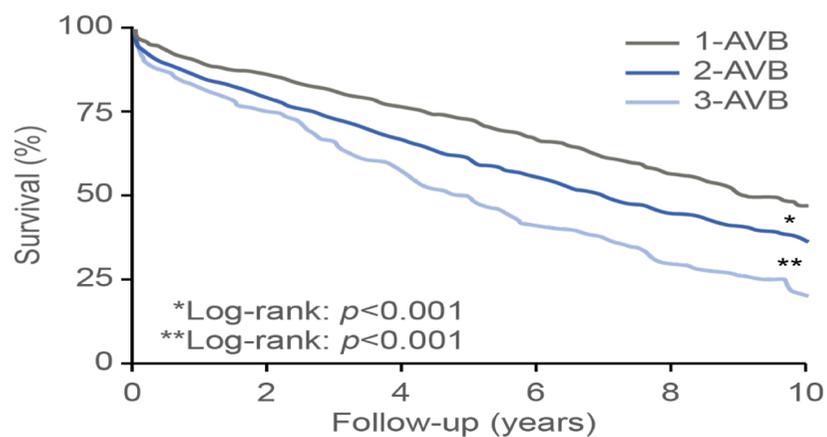
- 40,258 pazienti in 44 paesi. Si conferma un overlapping fra CAD, PAD e malattie cerebrovascolari, aterosclerosi come condizione sistemica.



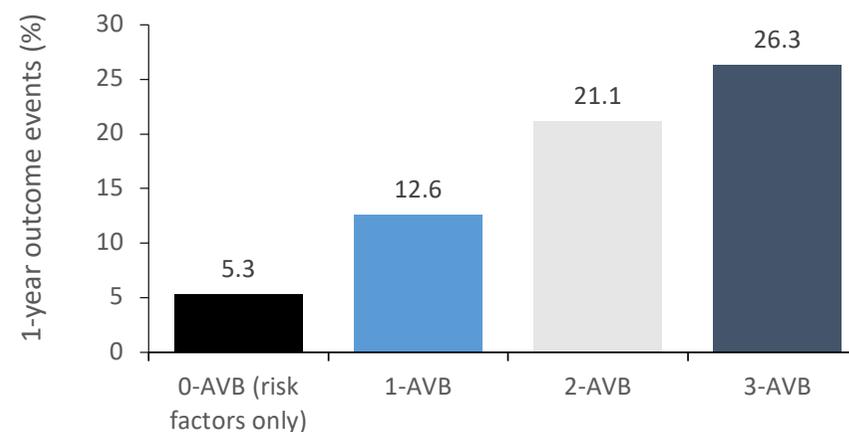
CeVD, cerebrovascular disease

# Pazienti con malattia vascolare in più distretti hanno maggiore rischio di mortalità

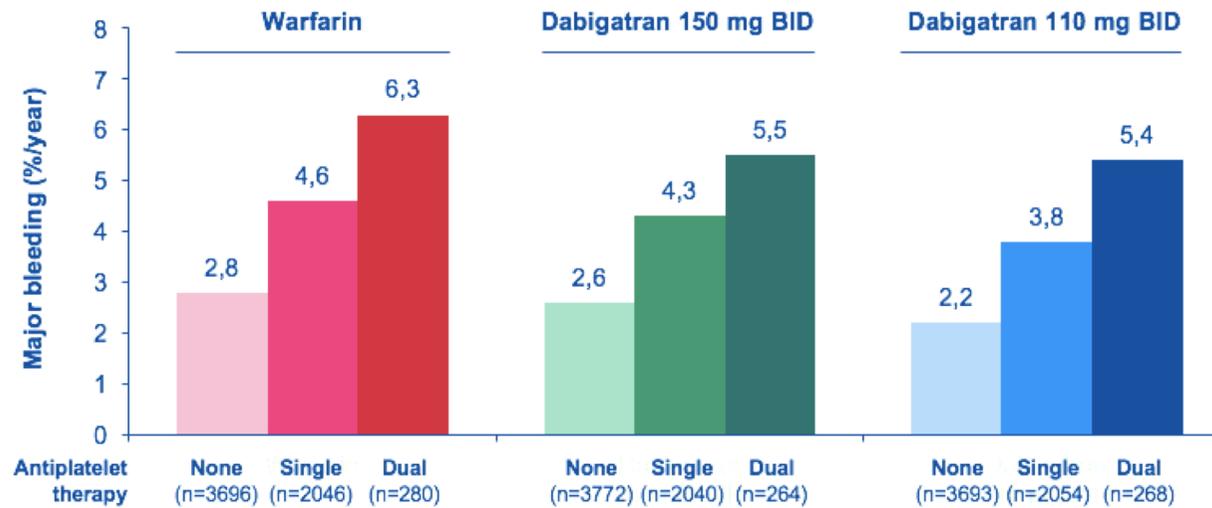
All'aumentare dei distretti vascolari interessati da aterosclerosi (AVB) aumenta il rischio di mortalità



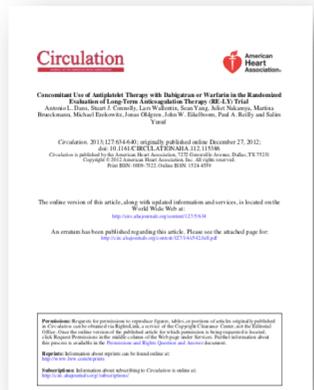
Morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke, ospedalizzazioni, aumentano all'aumentare dei distretti vascolari interessati (AVB)



# Popolazione in DAPT nel RELY



**Addition of antiplatelet agents to anticoagulant therapy increases the risk of major bleeding, but the risk is not higher with dabigatran than with warfarin**



# Studio COMPASS



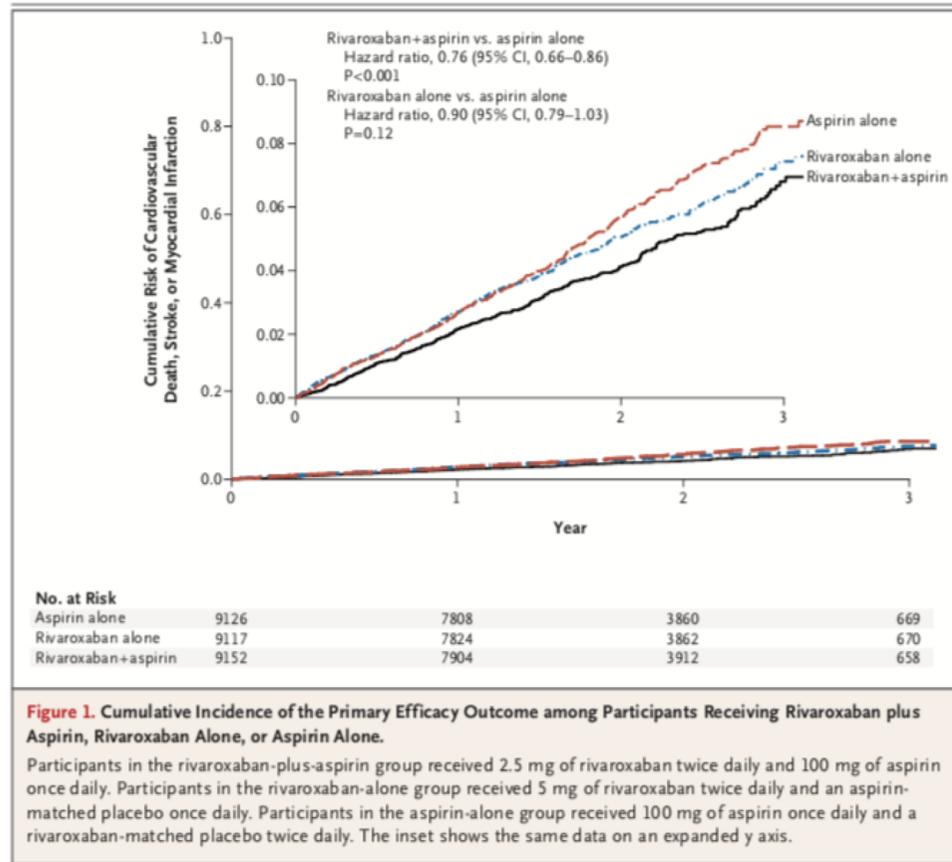
Pazienti con malattia coronarica stabile, randomizzati 1:1:1 a ricevere Rivaroxaban 2.5 mg BID + Acido acetilsalicilico 100 mg/die, oppure Rivaroxaban 5 mg BID (confrontati con un placebo con Acido acetilsalicilico) oppure Acido acetilsalicilico 100 mg/die (confrontati con un placebo di rivaroxaban)

Endpoint primario di efficacia: composito di morte cardiovascolare, stroke, infarto miocardico.

Arruolati 27395 pazienti. Alla prima analisi di efficacia lo studio è stato terminato precocemente per chiara efficacia di rivaroxaban + Acido acetilsalicilico rispetto a pazienti in sola Acido acetilsalicilico. Follow-up mediano 23 mesi.

Riscontrati maggiori sanguinamenti in Rivaroxaban + Acido acetilsalicilico rispetto ad Acido acetilsalicilico. Perlopiù sanguinamenti gastrointestinali.

# Studio COMPASS



The net-clinical-benefit outcome was lower by 20% with rivaroxaban plus aspirin than with aspirin alone (4.7% vs. 5.9%). The comparison of rivaroxaban (5 mg twice daily) alone with aspirin alone did not show a significant difference in the primary outcome or the net-clinical-benefit outcome, but the rate of major bleeding was higher with rivaroxaban alone.

## 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization

### Recommendations for post-interventional and maintenance treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention

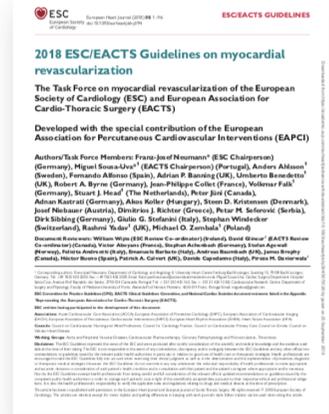
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In patients with ACS treated with coronary stent implantation, DAPT with a P2Y <sub>12</sub> inhibitor on top of aspirin is recommended for 12 months unless there are contraindications such as an excessive risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ). <sup>701,702,722,723</sup>	I	A
In patients with ACS and stent implantation who are at high risk of bleeding (e.g. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ), discontinuation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after 6 months should be considered. <sup>729,730</sup>	IIa	B
In patients with ACS treated with BRS, DAPT should be considered for at least 12 months and up to the presumed full absorption of the BRS, based on an individual assessment of bleeding and ischaemic risk.	IIa	C
De-escalation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor treatment (e.g. with a switch from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel) guided by platelet function testing may be considered as an alternative DAPT strategy, especially for ACS patients deemed unsuitable for 12-month potent platelet inhibition. <sup>717</sup>	IIb	B
In patients with ACS who have tolerated DAPT without a bleeding complication, continuation of DAPT for longer than 12 months may be considered. <sup>700,731</sup>	IIb	A
In patients with MI and high ischaemic risk <sup>c</sup> who have tolerated DAPT without a bleeding complication, ticagrelor 60 mg b.i.d. for longer than 12 months on top of aspirin may be preferred over clopidogrel or prasugrel. <sup>732–734</sup>	IIb	B
In ACS patients with no prior stroke/TIA, and at high ischaemic risk as well as low bleeding risk, receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg b.i.d. for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation. <sup>720</sup>	IIb	B

ACS = acute coronary syndrome; b.i.d. = twice daily; BRS = bioresorbable scaffold; DAPT = dual antiplatelet therapy; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; PRECISE-DAPT = PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy; TIA = transient ischaemic attack.

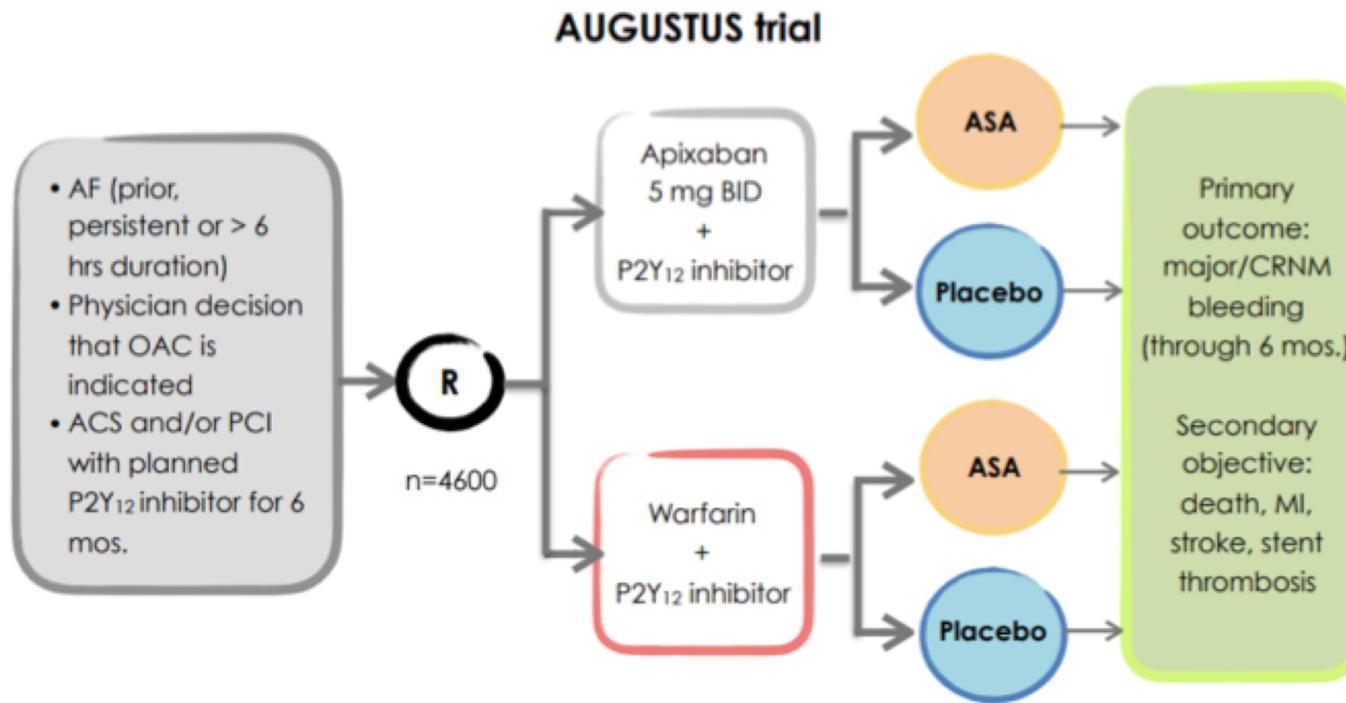
<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Defined as  $\geq 50$  years of age and having one of the following additional high-risk features: age  $\geq 65$  years or older, diabetes mellitus requiring medication, a second prior spontaneous MI, multivessel coronary artery disease, or chronic renal dysfunction, defined as an estimated creatinine clearance  $< 60$  mL/min.



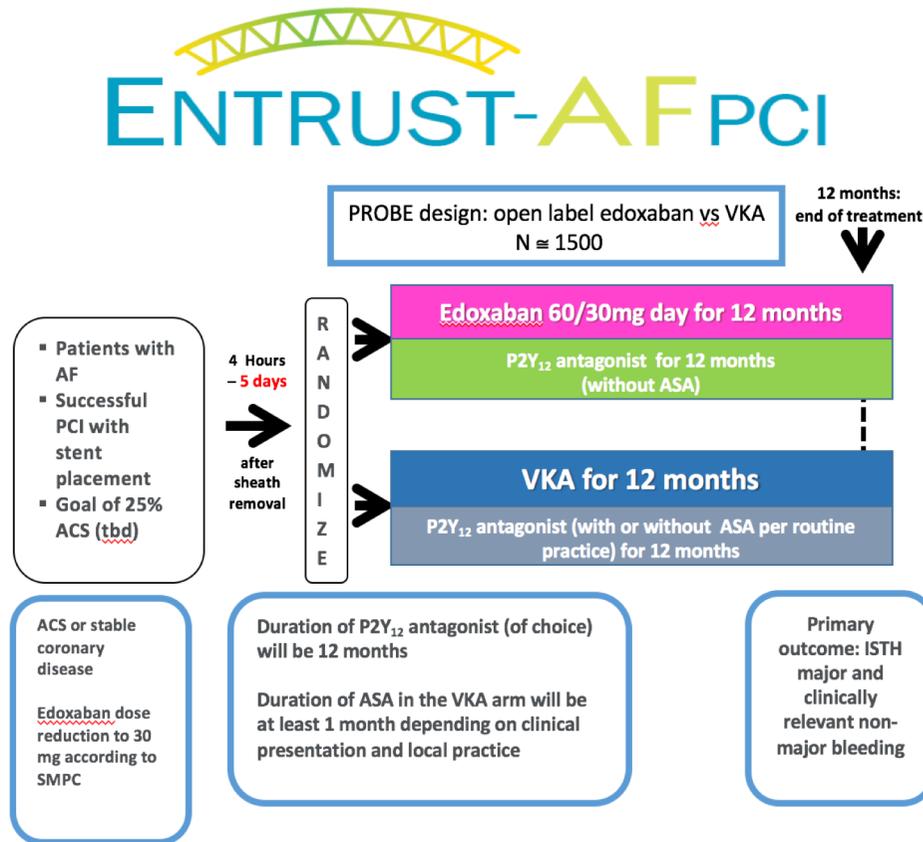
# Uno sguardo ai prossimi trial



AUGUSTUS will provide insight into the optimal oral antithrombotic therapy strategy for patients with AF and concomitant coronary artery disease. The unique  $2 \times 2$  factorial design will delineate the bleeding effects of various anticoagulant and antiplatelet therapies and generate evidence to guide the selection of the optimal antithrombotic regimen for this challenging group of patients.

*ClinicalTrials.gov. NCT02415400. Duke Clinical Research Institute*

# Uno sguardo ai prossimi trial



The ENTRUST-AF PCI trial tests the hypothesis that an edoxaban-based antithrombotic strategy reduces the risk of bleeding complications after PCI compared with VKA plus conventional dual-antiplatelet therapy in patients with AF in need of oral anticoagulation. The relative risk of ischemic events between groups will be compared.

---

# Conclusioni

- Abbiamo visto dunque come si possa prescrivere una duplice terapia antiaggregante protratta a patto di selezionare e conoscere bene il paziente prevedendo una strategia di stretto monitoraggio
- La ricerca clinica ci fornisce nuovi strumenti terapeutici da affiancare alle terapie antiaggreganti che sino ad oggi avevamo a disposizione.
- Nuovi strumenti vuole dire potenzialmente poter curare meglio ed un numero maggiore di pazienti ma anche che tra le mani abbiamo farmaci con potenti azioni ed effetti collaterali.
- La prescrizione ed il follow-up coinvolgono il cardiologo clinico in una collaborazione e confronto costante con i colleghi interventisti e con gli specialisti di altre discipline.

---

Grazie!