

Dibattito sulla monoterapia antiplastrinica: Perché non lasciare la buona vecchia aspirina per clopidogrel o ticagrelor in monoterapia nella sindrome coronarica cronica dopo un'angioplastica coronarica

Raffaele De Caterina^{1,2}

¹Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Pisa
²Fondazione Villaserena per la Ricerca, Città Sant'Angelo (PE)

G Ital Cardiol 2023;24(4 Suppl 2):165-185

La terapia antiplastrinica con aspirina a basse dosi è da lungo tempo una pietra miliare nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica¹, ed è indicata con classe di raccomandazione I e livello di evidenza A dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia nella terapia delle sindromi coronariche croniche². Recentemente, tuttavia, c'è stato un revival dei tentativi di proporre un'alternativa con gli inibitori del P2Y₁₂, il principale recettore piastrinico per l'ADP, essenzialmente con clopidogrel o ticagrelor. Parliamo di revival, perché già oltre 25 anni fa lo studio CAPRIE, dimostrando una marginale superiorità statistica del clopidogrel contro aspirina (allora somministrata a 325 mg/die) in oltre 19000 pazienti arruolati per pregresso infarto, pregresso ictus o vasculopatia periferica sintomatica, aveva proposto il clopidogrel come "l'alternativa vincente"³. Questa "superiorità statistica" non fu allora tuttavia considerata sufficiente a cambiare linee guida o raccomandazioni delle autorità regolatorie per almeno quattro motivi: (a) nella coorte di pazienti reclutati nel post-infarto il rischio relativo di clopidogrel contro aspirina era numericamente sfavorevole al clopidogrel (-3.7%, intervallo di confidenza 95% -22.1-12.0, p=0.66); (b) anche mettendo assieme il dato delle tre coorti studiate, il beneficio assoluto proposto sull'endpoint primario (il combinato di ictus ischemico, infarto del miocardio e morte vascolare: 5.32% vs 5.83% per anno) era così scarso in termini assoluti da determinare un alto "number needed to treat" (196 pazienti da trattare per anno per risparmiare un evento non fatale), clinicamente poco rilevante; (c) non c'era alcun beneficio sulla mortalità cardiovascolare o per tutte le cause; (d) il minor tasso di sanguinamenti gastrointestinali osservato con clopidogrel (0.49% vs 0.71% per anno) era attribuibile all'uso di una dose di 325 mg/die di aspirina, superiore a quella oggi raccomandata⁴. A questo si aggiunge il problema della variabilità nella risposta farmacodinamica al clopidogrel dovuta almeno in parte a varianti genetiche del citocromo epatico CYP2C19, varianti presenti in circa un terzo della popolazione generale, e che portano a una scarsa meta-

bolizzazione del profarmaco clopidogrel al metabolita attivo⁵. L'uso di clopidogrel è stato dunque da allora raccomandato principalmente in alternativa all'aspirina in soggetti con intolleranza all'aspirina².

Recentemente, in epoca di angioplastica primaria e stenting coronarico, lo studio HOST-EXAM ha dimostrato una minor incidenza di infarto in soggetti in monoterapia con clopidogrel rispetto all'aspirina. Tuttavia lo studio, relativamente piccolo (n=5530), non dimostrava alcun beneficio di clopidogrel sulla mortalità cardiovascolare o per tutte le cause (con, anzi, un eccesso numerico di morti nel braccio clopidogrel)⁶.

Il ticagrelor è un inibitore reversibile del P2Y₁₂, che non necessita di metabolizzazione epatica, e nello studio PLATO si è dimostrato superiore al clopidogrel in pazienti tutti trattati con aspirina dopo una sindrome coronarica acuta⁷. Il ticagrelor è stato successivamente ripetutamente proposto come vantaggioso in monoterapia rispetto all'aspirina. Tuttavia, nei pazienti post-ictus dello studio SOCRATES non ha potuto dimostrare maggiore efficacia rispetto al clopidogrel⁸. Lo studio GLOBAL LEADERS⁹ ha confrontato una strategia "standard" con aspirina + clopidogrel o ticagrelor per 1 anno contro una strategia "abbreviata" con aspirina e ticagrelor per 1 mese seguita da una monoterapia con ticagrelor fino a 2 anni. Mentre l'interpretazione dello studio principale⁹ è resa difficile dalla complessità del disegno, con variabilità di durata e tipo di agente antiaggregante tra i gruppi confrontati, una "landmark analysis" dopo 1 anno, che dunque poteva confrontare la monoterapia con ticagrelor con quella con aspirina, ha concluso per una superiorità della monoterapia con ticagrelor sull'endpoint dell'infarto, ma con un aumento dei sanguinamenti maggiori (BARC 3-5) e nessun effetto sulla mortalità, e dunque senza chiara evidenza di un beneficio clinico netto, per di più in un'analisi limitata ai pazienti che a 12 mesi dall'infarto erano liberi da eventi ischemici e da eventi di sanguinamento, e che erano stati aderenti alle terapie iniziali¹⁰.

Tutta una serie di studi recenti che hanno confrontato, in pazienti con sindrome coronarica acuta e fibrillazione atriale, l'interruzione precoce (da giorni a settimane) di una tripla terapia antitrombotica con aspirina, clopidogrel e warfarin contro una doppia terapia antitrombotica con anticoagulante non antagonista della vitamina K e un solo farmaco antiplastrinico¹¹⁻¹⁴ hanno deciso di eliminare l'aspirina dal cocktail antitrombotico nel braccio sperimentale, senza però alcuna base di evidenza.

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina Cattedra e Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Pisa, U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale Nuovo Santa Chiara, Via Paradisa 2, 56124 Pisa
e-mail: raffaele.decaterina@unipi.it

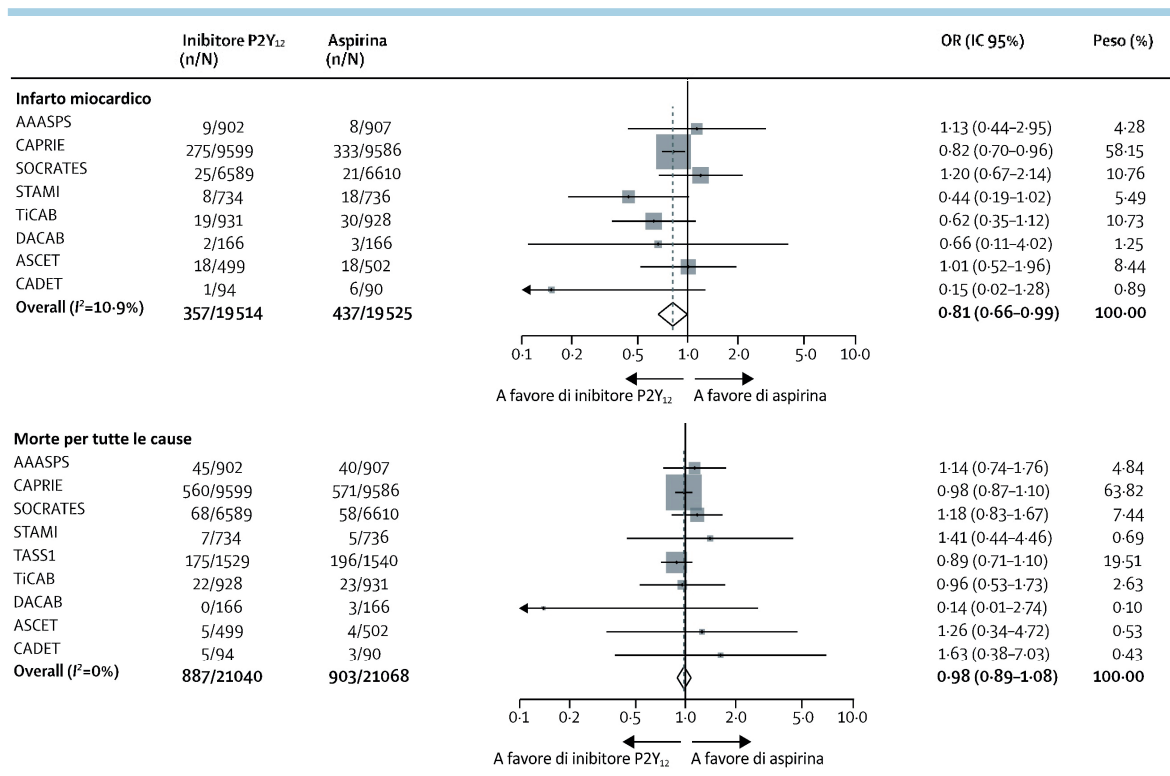


Figura 1. Esiti ischemici in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria che ricevevano un inibitore del P2Y₁₂ a confronto con aspirina. Le linee verticali punteggiate indicano l'odds ratio (OR) cumulativo. IC, intervallo di confidenza. Modificata da Chiarito et al.¹⁵

La (nostra) metanalisi del 2021 sulla monoterapia con aspirina a confronto con inibitori del P2Y₁₂ ha si mostrata una tendenza con questi ultimi alla riduzione dell'infarto, ma senza alcuna differenza sulla mortalità¹⁵ (Figura 1); e questo messaggio viene fuori anche dalla più recente metanalisi PANTHER di Valgimigli¹⁶, recentemente presentata al congresso 2022 della Società Europea di Cardiologia, e in una nostra pure recentissima metanalisi di rete¹⁷. È plausibile che gli inibitori del P2Y₁₂ abbiano un effetto marginalmente superiore all'aspirina sul reinfarto; ma bisogna chiedersi perché questo non si traduce mai, al meglio delle evidenze oggi disponibili, sulla mortalità. Spiegazioni possibili sono l'irrelevanza clinica

degli infarti apparentemente prevenuti dagli inibitori del P2Y₁₂ rispetto all'aspirina; o anche l'emergenza di effetti dell'aspirina sulla mortalità anche extra-cardiovascolare, effetti che gli inibitori del P2Y₁₂ non avrebbero.

Perché dunque "lasciare la via vecchia per la nuova"? Per inseguire la moda di "dire qualcosa di nuovo"? Non sarebbe utile rivolgere altrove gli sforzi di ricerca piuttosto che ostinarsi a dimostrare differenze marginali, clinicamente irrilevanti, a fronte di simili (con il clopidogrel) o maggiori sanguinamenti (con il ticagrelor); e con il rischio con il clopidogrel di allocare pazienti alla roulette russa di un farmaco potenzialmente inefficace?

BIBLIOGRAFIA

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.

4. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
5. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:649-65.
6. Koo BK, Kang J, Park KW, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, ran-

7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
8. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al.; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
9. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al.; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs

aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.

10. Ono M, Hara H, Kawashima H, et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2022;18:e377-88.

11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.

12. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and

Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.

13. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.

14. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.

15. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in

patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487-95.

16. Valgimigli M. Patients with coronary artery disease should receive P2Y₁₂ inhibitor instead of aspirin. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Patients-with-coronary-artery-disease-should-receive-P2Y12-inhibitor-instead-of-aspirin> [ultimo accesso 21 marzo 2023].

17. Andò G, De Santis GA, Greco A, et al. P2Y₁₂ inhibitor or aspirin following dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:2239-49.