- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.53.209 Sun, 28 Apr 2024, 23:18:43

Dibattito sulla monoterapia antipiastrinica: La monoterapia con inibitori del $P2Y_{12}$: un nuovo paradigma nel trattamento dei pazienti con malattia coronarica

Felice Gragnano[1,2], Marco Valgimigli[3], Paolo Calabrò[1,2]

[1]*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta*
[2]*Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardio-Vascolare, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta*
[3]*Istituto CardioCentro Ticino e Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano, Svizzera*

G Ital Cardiol 2023;24(4 Suppl 2):19S-20S

Nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCI), le attuali linee guida raccomandano l'utilizzo di una doppia terapia antiaggregante (DAPT) per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari, con una durata della terapia variabile in funzione della presentazione clinica, del rischio emorragico e del rischio ischemico[1-4]. Al termine della DAPT, le linee guida raccomandano una terapia antiaggregante cronica con aspirina 75-100 mg/die come trattamento di prima scelta (classe I, A)[1,2]. Tale raccomandazione è principalmente basata sui risultati della metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration pubblicata nel 2009[5], in cui la terapia con aspirina era associata ad una riduzione del 20% del rischio relativo di eventi coronarici rispetto ai controlli[5].

Recentemente, il ruolo dell'aspirina come farmaco irrinunciabile nella prevenzione cardiovascolare secondaria è stato messo in discussione[6]. È noto, infatti, che una percentuale rilevante di pazienti in terapia cronica con aspirina va incontro a sanguinamenti intracranici ed extracranici (soprattutto gastrointestinali)[6]. Inoltre, gli studi a sostegno dell'aspirina sono stati condotti negli anni '70-'80 (ben prima, quindi, dell'introduzione della PCI) e non è chiaro se tali risultati rimangano validi nella pratica contemporanea che si è arricchita di nuove strategie di prevenzione[5,6]. In tale contesto, la disponibilità di altri farmaci antiaggreganti offre la possibilità di approcci alternativi nel trattamento a lungo termine dei pazienti con malattia coronarica, come la monoterapia con inibitori orali del recettore $P2Y_{12}$ ($P2Y_{12}$-I), ovvero clopidogrel, prasugrel e ticagrelor[6,7].

Il recettore piastrinico $P2Y_{12}$ ha un ruolo centrale nell'attivazione ed aggregazione piastrinica indotta da multipli agonisti (ad es. collagene, trombossano A_2, trombina) e la sua inibizione è in grado di produrre una più ampia e marcata inibizione dell'attività piastrinica rispetto alla sola inibizione della via del trombossano A_2 con aspirina[6,8]. Studi di farmacodinamica[9] indicano, inoltre, l'assenza di un effetto antitrombotico aggiuntivo dell'aspirina in pazienti con recente PCI già trattati con $P2Y_{12}$-I. Tali osservazioni farmacodinamiche sono in linea con i risultati di studi clinici che mostrano la superiorità dei $P2Y_{12}$-I rispetto all'aspirina nel prevenire gli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica[10-13]. Il CAPRIE[10] è stato il primo studio randomizzato a dimostrare che, in oltre 19 000 pazienti con aterosclerosi conclamata, il clopidogrel riduceva il rischio relativo di infarto miocardico, ictus ischemico e morte cardiovascolare dell'8.7% rispetto all'aspirina (intervallo di confidenza [IC] 95% 0.3-16.5; p=0.043) ad un follow-up medio di 1.9 anni. Tale beneficio si realizzava in presenza di un simile rischio di sanguinamenti nei due gruppi[10]. Più di recente, lo studio HOST-EXAM[11] ha randomizzato 5438 pazienti sottoposti a PCI nei 6-18 mesi precedenti ad una monoterapia con clopidogrel 75 mg/die o aspirina 100 mg/die. Ad un follow-up di 24 mesi, l'endpoint primario di morte, infarto miocardico, ictus, riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e sanguinamenti maggiori BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥3 era significativamente ridotto nel gruppo clopidogrel rispetto al gruppo aspirina, con una riduzione relativa del rischio del 27% (hazard ratio [HR] 0.73; IC 95% 0.59-0.90; p=0.0035)[11]. Tale beneficio è stato confermato dallo studio HOST-EXAM Extended[12], che rappresenta un'estensione del trial originale. Ad un follow-up di 5.8 anni, l'endpoint primario risultava consistentemente ridotto con il clopidogrel rispetto all'aspirina (HR 0.74, IC 95% 0.63-0.86; p<0.001). Dati di confronto tra la monoterapia con ticagrelor 90 mg bid e aspirina 75-100 mg/die dopo PCI sono stati presentati in una landmark analisi dello studio GLOBAL LEADERS[13]. Tale analisi, che ha incluso 11 121 pazienti a 12 mesi di distanza dalla PCI, ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico e ictus ad 1 anno con ticagrelor rispetto all'aspirina (1.9% vs 2.6%; log-rank p=0.014), pur in presenza di un aumento numerico dei sanguinamenti BARC 3-5 (0.5% vs 0.3%, log-rank p=0.051)[13]. Il GLOBAL LEADERS Adjudication Substudy ha confermato la superiorità del ticagrelor per la prevenzione degli eventi ischemici rispetto alla monoterapia con aspirina[14].

Per valutare in modo comprensivo le evidenze disponibili e superare i limiti dei singoli studi, una recente metanalisi (PANTHER)[15] ha confrontato la monoterapia con $P2Y_{12}$-I con l'aspirina utilizzando i dati individuali di 24 325 pazienti con

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Paolo Calabrò Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta, Divisione di Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, Dipartimento Cardio-Vascolare, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Via F. Palasciano, 81100 Caserta
e-mail: paolo.calabro@unicampania.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.53.209 Sun, 28 Apr 2024, 23:18:43

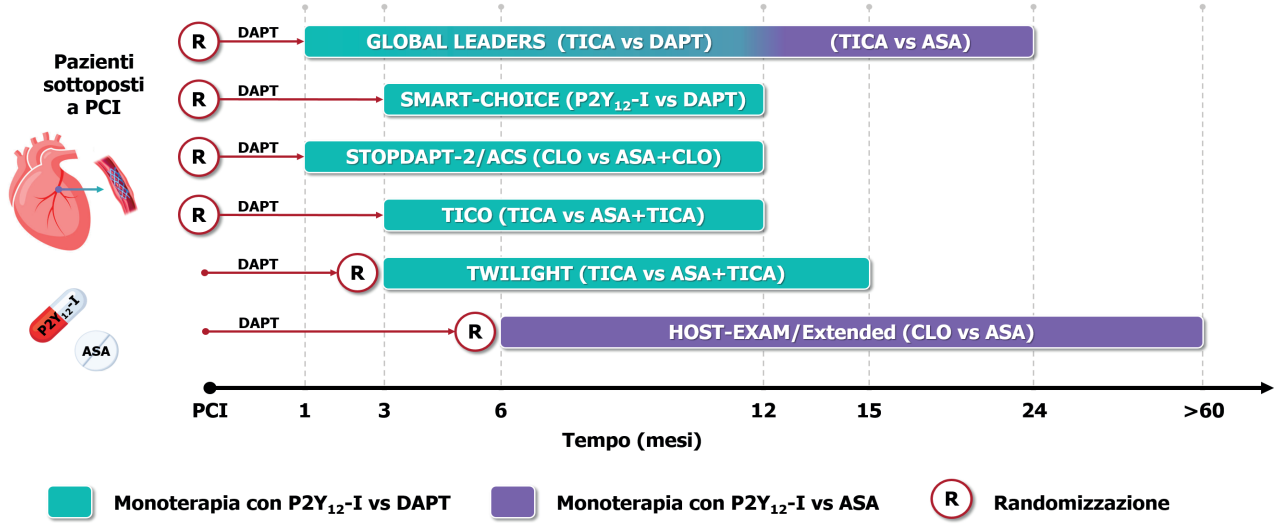

Figura 1. Trial clinici randomizzati che hanno confrontato la monoterapia con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ ($P2Y_{12}$-I) con strategie antiaggreganti convenzionali dopo angioplastica coronarica percutanea (PCI).
ASA, aspirina; CLO, clopidogrel; DAPT, doppia terapia antiaggregante; TICA, ticagrelor.

malattia coronarica arruolati in 7 studi clinici randomizzati. Una pregressa PCI era presente nel 59.3% dei partecipanti. Ad un follow-up mediano di 1.5 anni, il rischio relativo dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus era ridotto del 12% nei pazienti trattati con $P2Y_{12}$-I. Tale beneficio era determinato principalmente da una riduzione del rischio di infarto miocardico ed era numericamente più rilevante nei pazienti con pregressa PCI (-30%)[15]. I sanguinamenti maggiori non differivano tra i due gruppi, ma le emorragie gastrointestinali ed intracraniche erano significativamente aumentate con l'aspirina[15].

In conclusione, la monoterapia con $P2Y_{12}$-I si è dimostrata superiore all'aspirina nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica[11-13,15]. Il beneficio anti-ischemico di tale strategia si accompagna ad una riduzione dei sanguinamenti gastrointestinali ed intracranici[15] con importanti implicazioni pratiche. Pertanto, le attuali evidenze mettono in discussione il ruolo preminente dell'aspirina in prevenzione secondaria e supportano un cambio di paradigma verso l'utilizzo della monoterapia con $P2Y_{12}$-I come strategia di prima scelta nei pazienti con malattia coronarica nella pratica clinica contemporanea.

BIBLIOGRAFIA

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:34-78.

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. Gragnano F, Spirito A, Corpataux N, et al. Impact of clinical presentation on bleeding risk after percutaneous coronary intervention and implications for the ARC-HBR definition. EuroIntervention 2021;17:e898-909.

4. Corpataux N, Spirito A, Gragnano F, et al. Validation of high bleeding risk criteria and definition as proposed by the Academic Research Consortium for high bleeding risk. Eur Heart J 2020;41:3743-9.

5. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; 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.

6. Gargiulo G, Windecker S, Vranckx P, Gibson CM, Mehran R, Valgimigli M. A critical appraisal of aspirin in secondary prevention. Circulation 2016;134:1881-906.

7. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021;373:n1332.

8. Cattaneo M. P2Y12 receptors: structure and function. J Thromb Haemost 2015;13 Suppl 1:S10-6.

9. Baber U, Zafar MU, Dangas G, et al. Ticagrelor with or without aspirin after pci: the TWILIGHT Platelet Substudy. J Am Coll Cardiol 2020;75:578-86.

10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.

11. 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, randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2021;397:2487-96.

12. Kang J, Park KW, Lee H, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM Extended Study. Circulation 2023;147:108-17.

13. 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.

14. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, et al. Ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2019;74:2223-34.

15. 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].