

Dibattito sulla monoterapia antiplastrinica: La monoterapia con inibitori del P2Y₁₂: un nuovo paradigma nel trattamento dei pazienti con malattia coronarica

Felice Gragnano^{1,2}, Marco Valgimigli³, Paolo Calabrò^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta

²Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardio-Vascolare, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

³Istituto CardioCentro Ticino e Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano, Svizzera

G Ital Cardiol 2023;24(4 Suppl 2):195-205

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 ischemico¹⁻⁴. 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'Anti-thrombotic Trialists' Collaboration pubblicata nel 2009⁵, in cui la terapia con aspirina era associata ad una riduzione del 20% del rischio relativo di eventi coronarici rispetto ai controlli⁵.

Recentemente, il ruolo dell'aspirina come farmaco irrinunciabile nella prevenzione cardiovascolare secondaria è stato messo in discussione⁶. 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 P2Y₁₂ (P2Y₁₂-I), ovvero clopidogrel, prasugrel e ticagrelor^{6,7}.

Il recettore piastrinico P2Y₁₂ ha un ruolo centrale nell'attivazione ed aggregazione piastrinica indotta da multipli agonisti (ad es. collagene, trombossano A₂, 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 A₂ con aspirina^{6,8}. Studi di farmacodinamica⁹ indicano, inoltre, l'assenza di un effetto antitrom-

botico aggiuntivo dell'aspirina in pazienti con recente PCI già trattati con P2Y₁₂-I. Tali osservazioni farmacodinamiche sono in linea con i risultati di studi clinici che mostrano la superiorità dei P2Y₁₂-I rispetto all'aspirina nel prevenire gli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica¹⁰⁻¹³. Il CAPRIE¹⁰ 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 gruppi¹⁰. Più di recente, lo studio HOST-EXAM¹¹ 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 Extended¹², 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 LEADERS¹³. 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 aspirina¹⁴.

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 P2Y₁₂-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

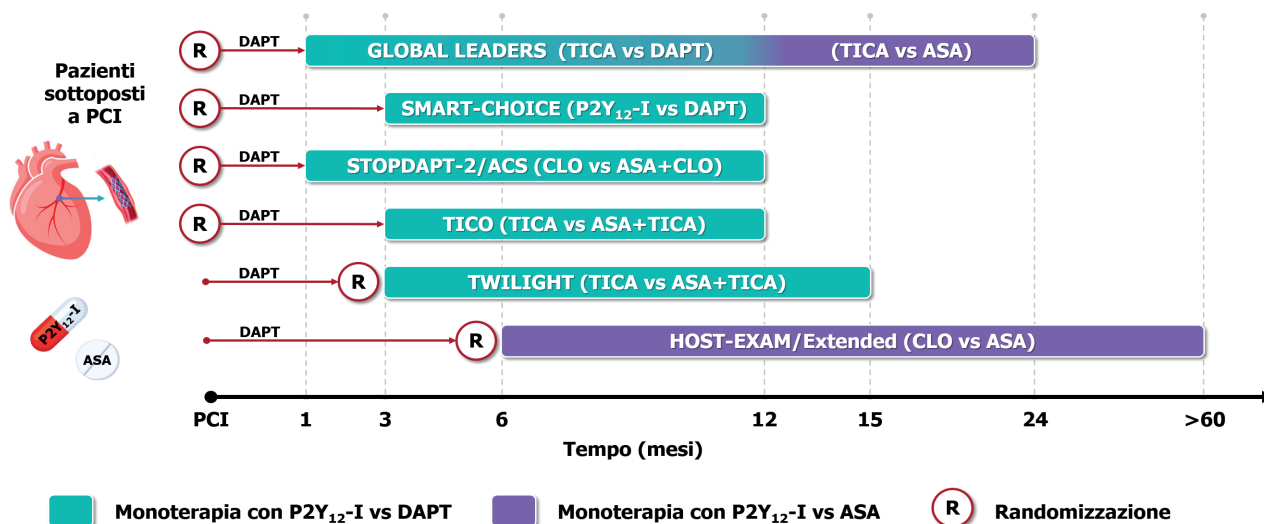


Figura 1. Trial clinici randomizzati che hanno confrontato la monoterapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ (P2Y₁₂-I) con strategie antiaggreganti convenzionali dopo angioplastica coronarica percutanea (PCI). ASA, aspirina; CLO, clopidogrel; DAPT, doppia terapia antiaggregante; TICA, ticagrelor.

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 P2Y₁₂-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'aspirina¹⁵.

In conclusione, la monoterapia con P2Y₁₂-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 intracranici¹⁵ 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 P2Y₁₂-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 partici-

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].