

Effetti del vorapaxar nei pazienti con arteriopatia periferica: analisi dal TRA 2°P-TIMI 50 trial

La terapia antitrombotica è una delle principali strategie adottate nei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), ma anche dei cosiddetti MALE (major acute limb events) che includono ischemia acuta degli arti inferiori (ALI), rivascolarizzazione urgente per ischemia e amputazioni maggiori.

Dato che questo tipo di terapia è accompagnata da un aumento del rischio emorragico, è fondamentale individuare i soggetti cui il rapporto beneficio/rischio è ottimale. Osservazioni derivate da registri e trial randomizzati come EUCLID o PEGASUS-TIMI 54 confermano come i pazienti maggiormente a rischio di MACE siano coloro in cui oltre alla PAD è presente una coronaropatia (CAD). Inoltre, da altri studi emerge come i pazienti con PAD già sottoposta a rivascolarizzazione presentino un rischio di ALI 4 volte superiore rispetto ai non rivascolarizzati.

Sulla base di questi dati, gli investigatori del trial TRA 2°P-TIMI 50 hanno valutato se la presenza di CAD o di storia di rivascolarizzazione periferica identificassero i pazienti a maggior rischio di MACE e MALE e se i benefici della terapia con vorapaxar, un antiaggregante che si lega in maniera selettiva al recettore piastrinico della trombina (PAR-1), fossero superiori in questo gruppo.

Il trial aveva randomizzato a vorapaxar o placebo 26449 pazienti con storia di infarto miocardico, ictus ischemico o PAD. Per gli scopi di questa sottoanalisi sono stati selezionati i 6136 affetti da PAD.

Complessivamente, in questo sottogruppo, la terapia con vorapaxar si è associata a una riduzione del rischio di MACE (HR 0.85, 95% CI 0.73, 0.99; $p = 0.034$) e MALE (HR 0.70, 95% CI 0.53, 0.92; $p = 0.011$). In particolare, l'assoluta riduzione del rischio (ARR) di MACE è stata maggiore nel gruppo di pazienti con CAD e PAD rispetto a quelli che presentavano PAD isolata (-2.2% vs 0.1%: number needed to treat (NNT) 45 vs 1000). D'altra parte, la ARR di MALE era superiore in coloro che erano già stati sottoposti a rivascolarizzazione periferica (2.5% vs 0.2%: NNT 40 vs 500). Anche se la terapia con vorapaxar si è associata a un aumentato rischio di eventi emorragici maggiori (HR 1.39, 95% CI 1.12, 1.71; $p = 0.003$), si è osservato un beneficio complessivo in termini di outcome clinico netto, comprensivo di eventi ischemici ed emorragici (HR 0.82, 95% CI 0.72, 0.94; $p = 0.004$). Questo vantaggio è attribuibile in gran parte alla riduzione di MACE nei pazienti con CAD e alla riduzione di MALE nei pazienti con pregressa rivascolarizzazione periferica. Infatti, in assenza di queste caratteristiche cliniche, non è stata osservata una riduzione significativa dell'outcome clinico netto (absolute risk difference, ARD 1.5%, 95% CI -3.7%, 6.7%).

I risultati di questa sottoanalisi confermano quelli dei lavori sopra menzionati, in particolare riguardo all'individuazione di una popolazione ad alto rischio di MACE e MALE costituita rispettivamente da pazienti con PAD associata a CAD o a pregressa rivascolarizzazione. L'aspetto innovativo risiede nell'aver dimostrato che questa popolazione sia di fatto quella che può effettivamente trarre vantaggio della terapia con vorapaxar in termini di bilancio rischio/beneficio. In assenza di queste caratteristiche, il rischio emorragico legato alla terapia non giustifica probabilmente la prescrizione di questa terapia antitrombotica. È importante ricordare che il vorapaxar non è approvato nei pazienti con storia di ictus, nei quali è stato riscontrato un aumento del rischio di emorragia intracranica, per cui i risultati di questo studio non sono generalizzabili in questo ambito.

In ogni caso il messaggio dello studio è concorde con quanto dimostrato per il ticagrelor: da analisi mirate sul trial EUCLID (che ha arruolato pazienti con PAD) e sul trial PEGASUS-TIMI 54 (condotto in pazienti con pregresso infarto miocardico) emerge come la coesistenza di CAD e PAD caratterizzi un sottogruppo di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, che sono gli stessi che più beneficiano della terapia. Potremmo dire che queste caratteristiche rispecchiano anche a quelle del paziente COMPASS, nel quale è stato dimostrato un vantaggio dalla terapia di associazione di aspirina e rivaroxaban.

Complessivamente questa sottoanalisi si colloca nel contesto della letteratura che mira a personalizzare la terapia antitrombotica in base al rischio specifico del paziente, contraddicendo il noto detto "*one size fits all*", caratterizzando il paziente ad alto rischio e supportando a queste condizioni una strategia terapeutica antitrombotica più aggressiva.

Bibliografia

Qamar A, Morrow DA, Creager MA, et al. Effect of vorapaxar on cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral artery disease with and without coronary artery disease: Analysis from the TRA 2°P-TIMI 50 trial [published online ahead of print, 2020 Jan 30]. *Vasc Med*. 2020;1358863X19892690. doi:10.1177/1358863X19892690