

Ictus ischemico e TIA: la combinazione ticagrelor-aspirina riduce le recidive precoci, ma con aumento delle complicanze emorragiche rispetto alla sola aspirina

Nei pazienti con ictus ischemico acuto o attacco ischemico transitorio (TIA), la combinazione ticagrelor-aspirina nel primo mese dall'evento riduce le recidive di eventi ischemici rispetto alla sola aspirina, al costo di un significativo incremento dei sanguinamenti maggiori. È quanto emerge dai risultati dello studio THALES, recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*.

In questo trial randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, oltre 11000 pazienti con evento cerebrovascolare acuto non cardioembolico di grado lieve-moderato (score *National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS ≤ 5) e non sottoposti a trombolisi o trombectomia meccanica sono stati randomizzati entro 24 ore dall'insorgenza di sintomi ad assumere aspirina (dose di carico di 300-325 mg seguita da 75-100 mg giornalieri) più ticagrelor (dose di carico di 180 mg seguita da 90 mg bis in die), o aspirina più placebo per 30 giorni.

L'endpoint primario, costituito da un composito di ictus e morte a 30 giorni, si è verificato in 303 pazienti (5.5%) del gruppo ticagrelor-aspirina e 362 pazienti (6.6%) del gruppo aspirina (hazard ratio, 0.83; 95% CI 0.71-0.96; $P=0.02$). Tra gli endpoint secondari, l'ictus ischemico si è verificato in 276 pazienti (5.0%) del gruppo ticagrelor-aspirina e 345 pazienti (6.3%) del gruppo aspirina (hazard ratio, 0.79; 95% CI 0.68-0.93; $P=0.004$). I tassi di morte (0.6% vs 0.5%; hazard ratio, 1.33; 95% CI 0.81-2.19) e disabilità definita da un punteggio della scala di Rankin modificata maggiore di 1 (23.8% vs 24.1%; odds ratio 0.98; 95% CI 0.89-1.07) non differivano invece significativamente tra i 2 gruppi. Sanguinamenti maggiori secondo la definizione GUSTO, si sono manifestati in 28 pazienti del primo gruppo (0.5%) contro 7 pazienti (0.1%) del gruppo aspirina (hazard ratio, 3.99; 95% CI 1.74-9.14, $P=0.001$).

I ricercatori, guidati da S. Claiborne Johnston, della Dell Medical School dell'Università del Texas ad Austin, hanno stimato comunque un beneficio clinico netto a favore della doppia terapia antiaggregante, dato che il *number needed to treat* per prevenire un evento di esito primario era 92, con un *number needed to harm* per sanguinamento grave di 263. In questo contesto, l'aggiunta del ticagrelor all'aspirina appare vantaggiosa in questi pazienti, sostengono Johnston e colleghi: «La maggior parte dei nuovi ictus erano disabilitanti. Ci sono stati molti più ictus prevenuti che eventi di sanguinamento causati».

I risultati del THALES ricalcano quelli già ottenuti dalla combinazione aspirina-clopidogrel nei trial POINT e CHANCE. Mentre la monoterapia con ticagrelor nello studio SOCRATES non si era dimostrata superiore alla sola aspirina nella prevenzione di eventi vascolari o morte dopo ictus o TIA. In una sottoanalisi di questo trial, il ticagrelor conferiva un maggior beneficio nei pazienti già in trattamento con aspirina prima dell'arruolamento.

Dunque, quale antiplastrinico scegliere in *add-on*? In un editoriale di accompagnamento, Peter Rothwell, dell'Università di Oxford (UK), riconosce, che anche se i confronti indiretti sono inaffidabili, «è degno di nota» il fatto che i dati di THALES, POINT e CHANCE «potrebbero favorire marginalmente il clopidogrel nei pazienti con TIA o ictus minore acuto». Rothwell indica riduzioni relative maggiori nel rischio di ictus ischemico recidivante negli studi con clopidogrel rispetto a THALES, così come un maggiore aumento relativo del sanguinamento maggiore con ticagrelor contro clopidogrel.

Johnston e colleghi si dicono d'accordo con l'editorialista su fatto che «non è una buona idea fare confronti indiretti. Sia ticagrelor che clopidogrel sono scelte possibili *in aggiunta all'aspirina*, e sarebbe auspicabile fare un confronto testa a testa. E questo tipo di sperimentazione è in programma». In particolare, un trial di questo genere è già in corso in Cina: lo CHANCE-2.

Fonte:

Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. N Eng J Med 2020;383:207-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1916870

Rothwell PM. Antiplatelet Treatment to Prevent Early Recurrent Stroke. N Eng J Med 2020;383:276-8. DOI: 10.1056/NEJMe2018927