

## **Beneficio della duplice terapia con Ticagrelor e Aspirina dopo ictus ischemico non severo o attacco ischemico transitorio di natura aterosclerotica.**

Tra i pazienti con ictus ischemico, il riscontro di stenosi omolaterale dei vasi cranio-cervicali è comune (40% dei casi) e caratterizza il sottogruppo di pazienti con il più alto rischio di recidiva. Proprio in questa categoria di pazienti è stata osservata, in una sottoanalisi del trial SOCRATES, una riduzione del 32% di recidiva di ictus ed eventi cerebrovascolari con ticagrelor in monoterapia rispetto ad aspirina nei pazienti randomizzati dopo attacco ischemico transitorio (TIA) o minor stroke. Tuttavia, il trial principale non aveva centrato l'endpoint primario nella popolazione complessiva. Il trial THALES era invece stato disegnato per confrontare la doppia terapia antiaggregante con aspirina e ticagrelor con aspirina in monoterapia nel primo mese dopo un ictus ischemico non cardioembolico non severo (NIHSS <42) o TIA, dimostrando una riduzione relativa della mortalità a 30 giorni del 17% (*i risultati di questo trial sono stati commentati dettagliatamente in uno dei precedenti articoli sul sito*).

È stata recentemente pubblicata una sottoanalisi (prespecificata) di questo trial, condotta allo scopo di valutare proprio il sottogruppo di pazienti con una stenosi aterosclerotica omolaterale del circolo cervico-cerebrale  $\geq 30\%$  (2351 pazienti, 21.3% della popolazione totale arruolata). A 30 giorni l'endpoint primario di morte o recidiva di ictus è stato osservato in 92/1136 (8.1%) pazienti randomizzati a ticagrelor e in 132/1215 (10.9%) pazienti del gruppo placebo (hazard ratio 0.73 [95% CI, 0.56–0.96],  $P=0.023$ ), con un number needed to treat (NNT) di 34 (95% CI, 19–171). D'altra parte, non è stato osservato beneficio della terapia con ticagrelor nei pazienti *senza* stenosi aterosclerotica (tasso di eventi corrispondente di 4.8 vs. 5.4%, HR 0.89 [95% CI, 0.74–1.08];  $P=0.23$ ,  $P$  per interazione=0.245). Un eccesso di eventi emorragici gravi è stato invece riscontrato solo nel sottogruppo di pazienti senza stenosi omolaterale (0.5% vs. 0.1%, hazard ratio=5.87 [95% CI, 2.04–16.9],  $P=0.001$ ).

Questi dati sembrano confermare l'ipotesi avanzata dalla sottoanalisi del trial SOCRATES, ovvero che i pazienti in cui l'evento è verosimilmente imputabile alla presenza di stenosi omolaterale traggono vantaggio da una terapia antiaggregante più aggressiva, con una riduzione del rischio relativo composito di morte e recidiva di ictus del 27% (imputabile per lo più alla riduzione significativa del rischio di ictus ischemico), e con un NNT di 34 vs. 94 osservato nella popolazione complessiva dello studio. Nonostante ciò, non è stata osservata alcuna interazione rispetto alla presenza di tale condizione, dato ritenuto dagli autori in parte attribuibile a un potenziale relativo beneficio anche nell'altro gruppo, ma più probabilmente conseguente alla numerosità campionaria insufficiente (20% del campione arruolato rispetto al 40% riscontrato comunemente nella pratica clinica). Infatti, una quota di pazienti con stenosi omolaterale potrebbe essere stata esclusa dal trial per la decisione del medico di prescrivere aspirina e clopidogrel al di fuori dello studio. Passando in rassegna le caratteristiche basali della popolazione, emerge come i pazienti con stenosi aterosclerotica siano caratterizzati da un'età più avanzata e da una maggior prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, nonché di pregressi episodi ischemici cerebrali. Questo, unito alla natura fisiopatologica della stenosi aterosclerotica, giustifica la riduzione di eventi osservata e confermata anche in precedenti trial come il SOCRATES o il PRINCE. Un dato da considerare è relativo al fatto che il maggior beneficio si sia manifestato nei primi 10 giorni di terapia mentre terapie prolungate hanno evidenziato un aumento sfavorevole degli eventi emorragici (come nei trial MATCH, PROFESS e SPS-3).

Proprio per quanto riguarda il profilo di sicurezza, la differenza osservata tra i due gruppi deve essere considerata con cautela, in quanto derivante da una sottoanalisi. Una possibile spiegazione dell'aumento di eventi nel gruppo di pazienti senza stenosi è relativa alla verosimile maggior prevalenza di patologia dei piccoli vasi, che notoriamente si associa ad un maggior rischio emorragico. Inoltre, una quota maggiore di pazienti con stenosi omolaterale assumeva già una duplice terapia antiaggregante con clopidogrel prima della randomizzazione: questo potrebbe aver "selezionato" i soggetti a minor rischio di sanguinamento.

Globalmente questo lavoro conferma come la presenza di stenosi omolaterale dei vasi cervico-cerebrali si associ ad un particolare rischio di recidiva di ictus e morte (doppio rispetto alla restante popolazione). Questo rischio è attenuato dalla somministrazione di una terapia antiaggregante più aggressiva (con aspirina e ticagrelor) nel primo mese successivo all'evento indice, senza un significativo aumento degli eventi emorragici in questo sottogruppo (NNT 34 con NNH di 951). Il beneficio clinico netto sembra quindi favorevole, ma, se il dato di efficacia era atteso, questo studio non dissipa con chiarezza i dubbi sulla sicurezza. Infatti, il rischio di sanguinamento resta un significativo deterrente alla prescrizione di ticagrelor, non solo per il rischio intrinseco legato all'evento, ma anche perché l'insorgenza di un episodio emorragico grave comporta comunemente la sospensione della terapia antiaggregante (come evidenziato anche in questo studio in entrambi i sottogruppi di pazienti) e quindi predispone a nuove recidive ischemiche nel breve periodo. Sono necessari pertanto studi mirati su pazienti con ictus ischemico su base aterosclerotica che confermino i dati preliminari di questo lavoro.

Amarencio P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC; THALES Steering Committee and Investigators\*. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):3504-3513. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032239. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33198608; PMCID: PMC7678660.