

Ticagrelor per la prevenzione di ictus e declino cognitivo nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare: risultati di una metanalisi

L'ictus è la seconda causa di morte ed è diventato la principale fonte di peggioramento della qualità di vita, anche per il declino cognitivo che spesso consegue a questa patologia. In questo contesto la terapia antiaggregante esercita un ruolo cruciale nella prevenzione secondaria.

Nel recente trial THALES, che ha randomizzato pazienti con ictus ischemico non cardioembolico lieve-moderato o attacco ischemico transitorio (TIA) non sottoposti a trombolisi, la duplice terapia antiaggregante (DAPT) con ticagrelor e aspirina rispetto alla monoterapia con aspirina ha ridotto il rischio di ictus o morte a 30 giorni. Sulla scorta di questi dati, nel 2020 la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato il ticagrelor per il trattamento dell'ictus. Tuttavia, altri studi che hanno coinvolto pazienti ad alto rischio cardiovascolare non hanno confermato la superiorità di questa strategia.

A questo proposito, una recente metanalisi ha valutato l'effetto di ticagrelor sul rischio di ictus e sulla funzione cognitiva in 105654 pazienti di 12 RCT considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di storia di coronaropatia, sindrome coronarica acuta, arteriopatia periferica, ictus o TIA. La terapia con ticagrelor si è associata a una riduzione del rischio di tutti gli ictus (OR 0.84, 95%CI 0.78–0.90, $P < 0.001$), ictus ischemico (OR 0.83, 95%CI 0.77–0.90, $P < 0.001$), TIA (OR 0.78, 95%CI 0.62–0.97, $P = 0.029$), malattia di Parkinson (OR 0.30, 95%CI 0.12–0.72, $P = 0.007$), demenza (OR 0.31, 95%CI 0.13–0.77, $P = 0.012$), associate peraltro ad un aumento dell'incidenza di emorragia cerebrale (OR 1.33, 95%CI 1.09–1.61, $P = 0.005$), vertigini (OR: 1.39, 95%CI 1.03–1.87, $P = 0.032$) e insonnia (OR 1.45, 95%CI 1.05–2.00, $P = 0.026$). Inoltre, non sono state osservate differenze in termini di ictus emorragico, morte, cefalea, epilessia, ansia o depressione.

La riduzione in termini di eventi ischemici nei pazienti ad alto rischio tramite i nuovi antiaggreganti è un dato ormai consolidato in diversi contesti, e primariamente attribuito alla minor reattività piastrinica residua con questo tipo di terapia. Questo è anche confermato dal recente trial CHANCE 2 in cui la DAPT con ticagrelor è risultata più efficace di quella con clopidogrel in pazienti portatori di una mutazione *loss-of-function* di CYP2C19 (che riduce appunto l'effetto di clopidogrel). Anche nel sottogruppo in ticagrelor del trial EUCLID (che ha arruolato soggetti con PAD) è stata osservata una minor incidenza di ictus ischemico rispetto a quello in clopidogrel. Il rovescio della medaglia si paga spesso in termini di eventi emorragici, come anche evidenziato in questa metanalisi (eccesso del 33% di emorragia cerebrale). Ecco perché rimane sempre fondamentale ottimizzare la terapia in base al profilo di rischio individuale del paziente, non dimenticando che si tratta di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e che l'effetto sulla mortalità è neutro.

Per quanto riguarda l'effetto sul profilo neurocognitivo, il beneficio appare anche più marcato, ma le ragioni fisiopatologiche alla base di questo risultato sono ancora poco chiare. Anche se una parte di questo effetto è stato spiegato come conseguente a una minor incidenza di ictus ischemici anche silenti, vi sono indicazioni di un possibile effetto pleiotropico di ticagrelor. Ad esempio nel recente studio di Huang et al, la terapia con ticagrelor ha mostrato di inibire l'inflammasoma NLRP3, coinvolto nella patogenesi della malattia di Alzheimer e di altre forme di demenza. Questo è un filone di ricerca molto interessante che tuttavia necessita di ulteriori conferme con studi dedicati.

Bibliografia

- Li X, Jia Z, Yan Y. Ticagrelor for prevention of stroke and cognitive impairment in patients with vascular high-risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2022 Apr 15;353:96-102. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.060. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35114201.
- Huang B, Qian Y, Xie S, Ye X, Chen H, Chen Z, Zhang L, Xu J, Hu H, Ma S, Héroux P, Wang D, Shen HM, Wu Y, Xia D. Ticagrelor inhibits the NLRP3 inflammasome to protect against inflammatory disease independent of the P2Y12 signaling pathway. *Cell Mol Immunol.* 2021 May;18(5):1278-1289. doi: 10.1038/s41423-020-0444-5. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32523112; PMCID: PMC8093290.