

Efficacia e sicurezza delle strategie antitrombotiche nei pazienti con malattia coronarica entro e oltre i 12 mesi: risultati di due metanalisi di rete

Fonte: Navarese E.P et al Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023 Apr 10;9(3):271-290.

Parole chiave: malattia coronarica; infarto miocardico; sindromi coronariche acute; terapia antitrombotica; metanalisi di rete.

La terapia antitrombotica è attualmente alla base della prevenzione secondaria e terziaria nei pazienti con malattia coronarica (CAD) conclamata. In questo senso, le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla rivascolarizzazione miocardica e sulle sindromi coronariche acute senza sopra-livellamento del tratto ST forniscono raccomandazioni diverse per la terapia antitrombotica orale durante la fase iniziale (entro 1 anno) e successiva (dopo 1 anno) ad un evento cardiovascolare ischemico, compreso l'infarto del miocardio (IM) o la rivascolarizzazione coronarica. Questa distinzione è principalmente dovuta a un rischio elevato di eventi ischemici ricorrenti nella fase iniziale, e induce pertanto ad intensificare la terapia antitrombotica durante questo intervallo di tempo.

A lungo termine, sebbene l'uso della monoterapia con aspirina rimanga la strategia terapeutica più frequentemente adottata, le linee guida raccomandano di intensificare il trattamento antitrombotico con duplice terapia, aggiungendo all'aspirina un inibitore del P2Y₁₂ o rivaroxaban se il rischio ischemico è moderato o elevato e il rischio di sanguinamento non è elevato per un periodo di tempo compreso tra i 12 ed i 36 mesi. Attualmente, non vengono fornite ulteriori indicazioni sulla scelta della strategia antitrombotica che vada oltre questo intervallo di tempo, a causa della mancanza di studi diretti tra queste tipologie di trattamento. Pertanto, gli autori di questo studio si sono proposti di effettuare due metanalisi di rete (network metanalisi) focalizzandosi sulla fase acuta (entro 12 mesi) e post-acuta (>12 mesi) della CAD, includendo nell'analisi le sindromi coronariche acute (SCA), la rivascolarizzazione coronarica e la CAD coronarica in sola terapia medica. Sono stati così valutati ed inclusi 43 studi (N = 189.261 pazienti), entro i 12 mesi, e 19 (N = 139.086 pazienti) oltre i 12 mesi per la valutazione degli *endpoint* di efficacia/sicurezza.

Entro 12 mesi, ticagrelor 90 mg bis in die (b.i.d.) [hazard ratio (HR), 0,66; 95% intervallo di confidenza (CI), 0,49-0,88], aspirina e ticagrelor 90 mg (HR, 0,85; 95% CI, 0,76-0,95) o aspirina, clopidogrel e rivaroxaban 2,5 mg b.i.d. (HR, 0,66; 95% CI, 0,51-0,86) sono stati gli unici trattamenti associati a una minore mortalità cardiovascolare, rispetto all'aspirina e al clopidogrel, senza o con maggior rischio di sanguinamento rispettivamente per la prima e le altre opzioni terapeutiche.

Oltre i 12 mesi, nessuna strategia ha ridotto la mortalità rispetto all'aspirina; le maggiori riduzioni del tasso di incidenza di infarto miocardico (MI) sono state riscontrate con aspirina e clopidogrel (HR, 0,68; 95% CI, 0,55-0,85) o monoterapia con un inibitore del P2Y₁₂ (HR, 0,76; 95% CI: 0,61-0,95), in particolare con ticagrelor 90 mg (HR, 0,54; 95% CI, 0,32–0,92), e di ictus con anticoagulanti antagonisti della vitamina K (HR, 0,56; 95% CI, 0,44–0,76) o aspirina e rivaroxaban 2,5 mg (HR, 0,58; 95% CI, 0,44–0,76). Tutti i trattamenti hanno aumentato il sanguinamento tranne la monoterapia con inibitore P2Y₁₂ rispetto all'aspirina.

In conclusione, entro 12 mesi dall'evento coronarico, ticagrelor 90 mg in monoterapia è stato l'unico trattamento associato a minore mortalità senza pagare il pegno del rischio di sanguinamento rispetto ad aspirina e clopidogrel. Oltre i 12 mesi, la monoterapia con P2Y₁₂, in particolare ticagrelor 90 mg, è stata associata a minor tasso di IM senza aumento di sanguinamento; aspirina e rivaroxaban 2,5 mg hanno ridotto in modo più efficace l'ictus, con un rischio di sanguinamento più accettabile rispetto agli anticoagulanti anti-vitamina K.

È noto che per molto tempo i pazienti con CAD restano a rischio di eventi ricorrenti cardiovascolari e cerebrovascolari. In questo contesto, l'aspirina viene ancora percepita come il trattamento antitrombotico più efficace a lungo termine, con un profilo di rischio migliore in termini di sanguinamenti. Invece, i risultati di questa metanalisi di rete evidenziano e sottolineano come l'aspirina offra la protezione più bassa nella prevenzione di IM e ictus rispetto a trattamenti antitrombotici alternativi, o combinati, nei pazienti con sindrome coronarica cronica.

Tuttavia, il rischio di sanguinamento con trattamenti alternativi è generalmente più elevato. Solo la monoterapia con gli inibitori del P2Y₁₂, e in particolare con ticagrelor 90 mg in monoterapia, sembrerebbe offrire una protezione complessivamente maggiore dall'IM senza incorrere in un concomitante aumento del rischio di sanguinamento rispetto all'aspirina. La monoterapia con P2Y₁₂ potrebbe quindi essere preferita all'aspirina come trattamento oltre i 12 mesi in entrambi i tipi di pazienti con o senza la predisposizione a un più alto rischio di sanguinamento.

Quando invece il tipo di inibitore del P2Y₁₂ è stato valutato separatamente (ticagrelor o clopidogrel), il rischio di IM tendeva, ma non significativamente, ad essere inferiore con clopidogrel rispetto all'aspirina; mentre, anche il rischio di sanguinamento era numericamente, ma non significativamente inferiore, a favore di clopidogrel. È probabile quindi che clopidogrel fornisca un vantaggio netto rispetto all'aspirina, sebbene questo *endpoint* composito non sia stato qui valutato in questa analisi. Queste metanalisi di rete vanno comunque prese solo come generatrici di ipotesi, in quanto mettono assieme studi con caratteristiche diverse di soggetti e di disegno. Ad esempio, e solo per citarne una, la supposta superiorità di clopidogrel rispetto ad aspirina sul sanguinamento è molto influenzata dallo

studio più grande disponibile, il CAPRIE, in cui l'aspirina era utilizzata al dosaggio di 325 mg, e non al dosaggio di circa 100 mg oggi raccomandato.