

## **Aspirina o inibitori del P2Y<sub>12</sub> a lungo termine dopo un'angioplastica coronarica? La metanalisi PANTHER**

**Francesco Radico e Raffaele De Caterina**

**Keywords:** coronaropatia aterosclerotica; angioplastica coronarica; aspirina; P2Y<sub>12</sub>; metanalisi.

Nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCI), le attuali linee guida raccomandano, per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari, l'utilizzo iniziale di una doppia terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) comprendente aspirina ed un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> piastrinico (ticagrelor, prasugrel o clopidogrel). La durata di tale terapia è tipicamente di 12 mesi, ma può essere variata in funzione della presentazione clinica e del bilancio tra rischio emorragico e trombotico. Al termine della DAPT, in un ambito ormai di sindrome coronarica cronica, le linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano, come trattamento di prima scelta, una singola terapia antiaggregante a lungo termine ("lifelong") mediante aspirina 75-100 mg/die (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A), mentre il clopidogrel è considerato solo come alternativa a quest'ultima.

Gli studi a sostegno di tale strategia sono però ormai datati, e non è chiaro se ci sia una superiorità dell'aspirina in termini di prevenzione secondaria a lungo termine rispetto ad altri farmaci antiaggreganti come gli inibitori del P2Y<sub>12</sub> nella pratica contemporanea che si è arricchita di nuove strategie di prevenzione e nuove tecniche di trattamento interventistico.

Per valutare in modo comprensivo le più recenti evidenze disponibili, Valgimigli e colleghi hanno condotto una metanalisi "patient-level" (PANTHER) che ha confrontato la monoterapia antiplastrinica con inibitori del P2Y<sub>12</sub> o l'aspirina. Sono stati analizzati i dati individuali di 24,325 pazienti con malattia coronarica, di cui circa il 60% già sottoposti ad angioplastica coronarica, arruolati in 7 studi clinici randomizzati (CAPRIE, CADET, ASCET, DACAB, GLASSY, DICAB e HOST-EXAM). L'età media dei pazienti arruolati era 64 anni ed il 21% era di sesso femminile. 12,178 pazienti erano stati assegnati a monoterapia con inibitori del P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel nel 62% dei casi, ticagrelor nel restante 38.0%) e 12,147 ad aspirina in monoterapia.

I risultati, ancora in attesa di pubblicazione, sono stati presentati all'annuale Congresso 2022 della Società Europea di Cardiologia (ESC).

Ad un follow-up mediano di 1.5 anni, il rischio relativo dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus era minore del 12% nei pazienti trattati con inibitori del P2Y<sub>12</sub> rispetto a quelli trattati con aspirina (5.5% vs. 6.3%; hazard ratio [HR] 0.88; 95% CI 0.79–0.97; p=0.014; NNT=123). Riguardo gli endpoint secondari il rischio di sanguinamento maggiore era simile nei due gruppi (1.2% vs. 1.4%; HR 0.87; 95% CI 0.70–1.09; p=0.23), ma con una maggior incidenza di emorragie gastrointestinali ed intracraniche nel gruppo aspirina. Il beneficio clinico netto, definito dalla combinazione di sanguinamenti maggiori e dei singoli componenti dell'endpoint primario, era anch'esso a favore del gruppo che assumeva inibitori del P2Y<sub>12</sub> (6.4% vs. 7.2%; HR 0.89; 95% CI 0.81–0.98; p=0.020; NNT=121). Inoltre, questo gruppo beneficiava anche di un minor numero di infarti miocardici (2.3% vs. 3.0%; HR 0.77; 95% CI 0.66–0.90; p<0.001; NNT=136).

Non si è osservata tuttavia alcuna differenza significativa in termini di morte per cause cardiovascolari e per tutte le cause.

Alla luce di tali risultati, gli autori della metanalisi hanno concluso mettendo in discussione il ruolo preminente dell'aspirina in prevenzione secondaria, supportando nella pratica clinica contemporanea un cambio di paradigma verso l'utilizzo della monoterapia con inibitori del P2Y<sub>12</sub> piuttosto che con aspirina, nei pazienti con sindrome coronarica cronica.

Tuttavia, il beneficio assoluto osservato con gli inibitori del P2Y<sub>12</sub> sull'endpoint primario è abbastanza scarso con un alto "number needed to treat", e pertanto clinicamente poco rilevante. Oltretutto, pur essendo plausibile che gli inibitori del P2Y<sub>12</sub> abbiano un effetto marginalmente superiore all'aspirina sul reinfarto, rimane il forte dubbio sul perché questo non si traduca in una riduzione di mortalità. Gli infarti prevenuti dagli inibitori del P2Y<sub>12</sub> rispetto all'aspirina sono forse clinicamente irrilevanti? Esistono effetti preventivi extra-cardiovascolari dell'aspirina, come la prevenzione tumorale, che gli inibitori del P2Y<sub>12</sub> non hanno? Non si può dimenticare infine l'imprevedibile variabilità nella risposta farmacodinamica al clopidogrel, dovuta a polimorfismi del citocromo epatico CYP2C19 responsabile della sua bioattivazione, e che potenzialmente può rendere il farmaco inefficace in taluni pazienti. In conclusione, i risultati di questa metanalisi, peraltro non ancora pubblicata in extenso, non sembrano tali da richiedere una variazione di pratica clinica.

## **Bibliografia**

Valgimigli M. P2Y12 inhibitor or aspirin monotherapy as secondary prevention in patients with coronary artery disease: an individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials. Presented at: ESC 2022. August 29, 2022. Barcelona, Spain.