

Duplica terapia antiaggregante vs Alteplase nei pazienti con ictus ischemico minore: risultati del trial randomizzato ARAMIS

Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco

Keywords: minor stroke, alteplase, DAPT, NIHSS, trombolisi.

Le attuali linee guida raccomandano la somministrazione di alteplase nei pazienti con ictus ischemico acuto entro 4.5 ore dall'insorgenza dei sintomi. Tuttavia, nei casi di minor stroke (NIHSS score ≤ 5), che rappresentano circa la metà dei casi di ictus, vi sono meno evidenze a supporto della trombolisi sistemica. Nel trial PRISMS (1), che tuttavia era stato interrotto precocemente, la terapia con aspirina sembrava essere comparabile ad alteplase in termini di efficacia (outcome funzionale a 90 giorni) a fronte di un tasso inferiore di emorragia intracranica (ICH) sintomatica. Successivamente, due trial, POINT (2) e CHANCE (3), hanno dimostrato la superiorità della duplica terapia antiaggregante (DAPT)-prescritta entro 12 o 24 ore rispettivamente- rispetto alla sola aspirina. Sulla scorta di questo dato è stato suggerito un ruolo simile di DAPT e alteplase nei confronti dell'outcome funzionale a 3 mesi.

Partendo da questa ipotesi, il trial di non inferiorità ARAMIS (Antiplatelet vs R-tPA for Acute Mild Ischemic Stroke) (4) ha arruolato 760 pazienti con minor stroke da 38 ospedali cinesi tra ottobre 2018 e aprile 2022, randomizzandoli a DAPT (carico di clopidogrel da 300 mg seguito da 75 mg per 12 giorni) o alteplase (0.9 mg/kg; dose massima 90 mg) entro a 4.5 h dall'insorgenza dei sintomi. L'endpoint primario è stato definito come la presenza di un eccellente stato funzionale a 90 giorni (definito come un punteggio Rankin modificato pari a 0 o 1). L'endpoint di sicurezza era invece l'incidenza di ICH sintomatica a 90 giorni.

Dei 760 pazienti arruolati (età mediana, 64 [57-71] anni; 223 [31.0%] donne; punteggio NIHSS mediano, 2 [1-3]), 719 (94.6%) hanno completato il trial. A 90 giorni, il 93.8% dei pazienti del gruppo DAPT e il 91.4% del gruppo alteplase hanno raggiunto l'endpoint primario (risk difference, 2.3% [95% CI, -1.5% to 6.2%], P per non-inferiorità <0.001). I casi di ICH sintomatica sono stati molto rari [1/371 (0.3%) nel gruppo DAPT e 3/351 (0.9%) nel gruppo alteplase].

Nonostante le scarse evidenze e l'assenza di indicazione, l'alteplase è frequentemente prescritto nei pazienti con minor stroke. A supporto di questa strategia, una subanalisi del trial IST-3 aveva infatti dimostrato la superiorità della trombolisi sistemica rispetto alla terapia standard. Il problema, tuttavia, è da sempre il rischio emorragico: ecco perché l'individuazione di una strategia alternativa, come l'aspirina in monoterapia, poteva apparire allettante. Purtroppo, i risultati non conclusivi del trial PRISMS non ne hanno supportato la raccomandazione. D'altra parte, i trial CHANCE e POINT hanno suggerito come la DAPT potesse risultare più efficace della sola aspirina, anche se a fronte di un aumento prevedibile degli eventi emorragici.

L'idea vincente del trial ARAMIS è stata quella di identificare nella DAPT una strategia "di fase acuta" da limitare ai 10-15 giorni successivi all'evento, con un rationale simile a quello alla base della somministrazione di alteplase. In effetti, nel trial CHANCE il beneficio maggiore della DAPT rispetto alla sola aspirina era stato dimostrato nelle prime due settimane dopo l'evento, dopodiché il beneficio risultava offuscato dal rischio di sanguinamento.

Un altro aspetto su cui riflettere è il fatto che l'analisi della popolazione complessiva (secondo il principio *intention-to treat*) ha mostrato un maggior tasso di deterioramento neurologico acuto (peggioramento del NIHSS score ≥ 2 punti a 24 ore) nel gruppo alteplase,

probabilmente giustificabile considerando l'emivita ridotta del trombolitico. Tuttavia, sia l'analisi *per-protocol* (che ha escluso i pazienti in cui si sono verificate deviazioni del protocollo, principalmente per cross-over tra i due gruppi di intervento) che quella *as-treated* (considerando l'effettiva terapia assunta dal paziente) hanno documentato nel gruppo alteplase una maggior probabilità di recupero neurologico acuto (miglioramento del NIHSS score ≥ 2 punti a 24 ore), un dato apparentemente in contraddizione rispetto al precedente. La trombolisi sembrerebbe dunque associata ad una maggiore fluttuazione del punteggio NIHSS rispetto alla DAPT in entrambe le direzioni; dobbiamo tuttavia considerare che parliamo di pazienti con minor stroke (punteggio di partenza ≤ 5) e che la variazione media di tale punteggio a 24 ore è stata inferiore al punto. Di certo un importante limite dello studio è il tasso significativo di cross over tra i due gruppi (20.4%), che limita l'interpretazione dei risultati. È interessante notare come la sottoanalisi condotta nei pazienti con NIHSS >3 abbia suggerito una maggior efficacia di alteplase, benché non significativa dal punto di vista statistico.

In definitiva questo trial può essere come una conferma di quanto ormai raccomandato dalle più recenti linee guida, ovvero dell'indicazione a DAPT in fase acuta nel paziente con minor stroke, per la sua non inferiorità rispetto alla trombolisi in termini di efficacia a fronte di un ridotto tasso di eventi emorragici.

Bibliografia:

1. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al; PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(2):156-166. doi:10.1001/jama.2018.8496
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-19. doi:10.1056/NEJMoa1215340
3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-225. doi:10.1056/NEJMoa1800410
4. Chen H, Cui Y, Zhou Z, et al. Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase for Patients With Minor Nondisabling Acute Ischemic Stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(24):2135–2144. doi:10.1001/jama.2023.7827