

## Duplica terapia antiaggregante entro le 72 ore da un ictus ischemico: risultati del trial INSPIRES

Dr.ssa Martina Berteotti, Prof. Domenico Prisco

Keywords: ictus ischemico, terapia antiaggregante, clopidogrel, aspirina.

L'ictus ischemico minore (NIHSS $\leq$ 3) e l'attacco ischemico transitorio (TIA) sono condizioni spesso sottovalutate, ma che comportano un rischio di recidiva del 5-10% a 3 mesi. Considerando che la maggior parte di tali recidive avvengono nelle prime 48 ore, un trattamento tempestivo è fondamentale. Le attuali linee guida raccomandano l'avvio della duplice terapia antiaggregante (DAPT) con aspirina e clopidogrel entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, mentre vi sono evidenze meno chiare a supporto di un inizio successivo. Per questo nel trial INSPIRES è stata testata l'ipotesi per cui l'inizio della DAPT entro 72 ore fosse superiore alla sola aspirina rispetto al rischio di ictus ischemico ed emorragico in questa categoria di pazienti.<sup>1</sup> Più precisamente sono stati arruolati 6100 pazienti con ictus minore (NIHSS  $\leq$ 3, 87% dei casi) o TIA ad alto rischio (ABCD score $\geq$ 4) di verosimile natura aterosclerotica non sottoposti a trombectomia o trombolisi; questi sono stati randomizzati a DAPT (clopidogrel carico 300 mg seguito da 75 mg per 90 giorni e aspirina 100-300 mg il primo giorno, quindi 100 mg per 21 giorni) o aspirina (100-300 mg carico, seguita da 100 mg per 90 giorni). L'endpoint primario (recidiva di ictus ischemico/emorragico) si è verificato in 222 pazienti (7.3%) del gruppo DAPT e 279 (9.2%) nel gruppo aspirina (HR, 0.79, 95% CI 0.66 to 0.94; P=0.008). L'endpoint di sicurezza (eventi emorragici moderati-severi secondo i criteri GUSTO) si è verificato in 27 soggetti (0.9%) nel gruppo DAPT e 13 (0.4%) in quello aspirina (HR, 2.08; 95% CI, 1.07 to 4.04; P=0.03).

Alcuni spunti di riflessione:

1. Questo studio ha confermato l'efficacia della DAPT (somministrata per 21 giorni) nella riduzione del rischio di ictus ischemico ed emorragico a 90 giorni anche quando iniziata dopo le prime 24 ore. In effetti, i trial CHANCE,<sup>2</sup> POINT<sup>3</sup> e THALES<sup>4</sup> avevano già dimostrato il significativo vantaggio di un avvio precoce della DAPT (tra le 12 e le 24 ore). Dopo questo lasso temporale le evidenze erano meno certe, per lo più basate su analisi post-hoc. Nel trial INSPIRES l'87% dei pazienti è stato randomizzato dopo le 24 ore e, anche se l'entità della riduzione delle recidive è stata inferiore (2% rispetto al 3.5% del trial CHANCE), essa si è mantenuta significativa. Il messaggio del trial resta dunque quello di avviare la terapia il prima possibile, pur estendendo la finestra temporale di azione. Da notare come in questo trial la durata della DAPT fosse di 3 settimane. Non vi sono al momento evidenze a sostegno di una durata superiore in questa categoria di pazienti.
2. E' stato osservato un aumento degli eventi emorragici moderato-severi. Tuttavia, è da considerare che tali eventi sono stati numericamente nettamente inferiori rispetto a quelli ischemici, tanto che è stato stimato un *number needed to treat* di 54 rispetto ad un *number needed to harm* di 218 (approssimativamente su 1000 pazienti trattati

con DAPT si prevedono 19 ictus in meno a fronte di 5 eventi emorragici moderato-severi aggiuntivi).<sup>5</sup> Il beneficio clinico netto sembra quindi a favore della DAPT.

3. Alcune considerazioni sulla generalizzabilità dei risultati: nel trial sono stati arruolati quasi esclusivamente pazienti di origine cinese (98.5%), popolazione nota per una maggior prevalenza di aterosclerosi intracranica. Inoltre, è da ricordare che questi risultati non possono essere applicati a ictus di maggior gravità, di verosimile origine cardioembolica o sottoposti a trombectomia/trombolisi.

#### Bibliografia

1. Gao Y, Chen W, Pan Y, et al. Dual Antiplatelet Treatment up to 72 Hours after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2413-2424. doi: 10.1056/NEJMoa2309137. PMID: 38157499.
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-9.
3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 215-25.
4. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; 383: 207-17.
5. Kim AS. Extending Dual Antiplatelet Therapy for TIA or Stroke. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2478-2479. doi: 10.1056/NEJMe2311961. PMID: 38157504.