

Prasugrel nella prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale ischemico non cardioembolico: risultati dello studio PRASTRO-I.

Le attuali linee guida nazionali e internazionali sull'ictus cerebrale raccomandano la terapia antiaggregante piastrinica, con aspirina, clopidogrel o aspirina in associazione a dipiridamolo a rilascio prolungato, come trattamento antitrombotico di prevenzione secondaria dell'ictus ischemico non cardioembolico. Nonostante la terapia antiaggregante piastrinica, il rischio di recidiva di ictus ischemico è elevato, essendo stimato intorno al 3-10% a un anno dall'evento indice. Una ridotta risposta all'aspirina o al clopidogrel, attribuibile a vari determinanti, transitori o permanenti, genetici o acquisiti, può contribuire al rischio di recidiva di eventi avversi cardiovascolari maggiori in questi pazienti.

Prasugrel è un antiaggregante piastrinico antagonista del recettore P2Y12 caratterizzato da un'azione di inibizione della funzione piastrinica più rapida e più potente rispetto a clopidogrel e indipendente dai polimorfismi genetici dell'isoforma CYP2C19 del citocromo P450. In Europa e negli USA prasugrel, alla dose di mantenimento di 10 mg/die, è controindicato nei pazienti con sindrome coronarica acuta con storia di TIA o ictus cerebrale ischemico, a causa del più elevato rischio di eventi avversi cardiovascolari ed emorragici maggiori osservato in questo sottogruppo di pazienti nello studio TRITON TIMI 38. In uno studio randomizzato controllato condotto su pazienti giapponesi con sindrome coronarica acuta (lo studio PRASFICT-ACS), l'uso di prasugrel alla dose di 3.75 mg/die (quindi circa un terzo della dose di mantenimento approvata in Europa e negli USA) in combinazione con aspirina è risultato associato a una minor incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori e sanguinamenti maggiori rispetto all'associazione clopidogrel più aspirina. Inoltre, in uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, condotto su pazienti con ictus ischemico non cardioembolico, è stata osservata una significativa riduzione del valore di PRU (P2Y12 Reaction Units), quale indice di iperreattività piastrinica, dopo trattamento con prasugrel 3.75 mg/die rispetto al valore osservato dopo trattamento con clopidogrel. Tuttavia, l'efficacia di prasugrel per la prevenzione delle recidive di ictus ischemico non è nota.

Recentemente, sono stati pubblicati su *Lancet Neurology* i risultati dello studio PRASTRO-I, studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III, che ha valutato la non inferiorità di prasugrel 3.75 mg/die rispetto a clopidogrel 75 mg/die (somministrati per un periodo di 96-104 settimane), per la prevenzione delle recidive di ictus ischemico, infarto miocardico e morte per altre cause vascolari in pazienti giapponesi con ictus ischemico non cardioembolico, di età compresa tra i 20 e i 74 anni, peso corporeo superiore a 50 kg, e con evento indice verificatosi nelle precedenti 1-26 settimane, reclutati tra il 1 settembre 2011 e il 12 giugno 2015 in 224 ospedali del Giappone. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dall'incidenza combinata di ictus ischemico (fatale e non fatale), infarto miocardico (fatale e non fatale) e morte da altre cause vascolari, mentre l'endpoint di sicurezza era rappresentato dall'incidenza di sanguinamenti, fatali, maggiori e non maggiori ma clinicamente rilevanti. Lo studio ha arruolato 3747 pazienti (21% donne), di età media di circa 62 anni, di cui 1885 nel gruppo prasugrel e 1862 nel gruppo clopidogrel. L'endpoint primario si è verificato in 73 pazienti (4%) nel gruppo prasugrel e in 69 pazienti (4%) nel gruppo clopidogrel (RR 1.05, IC 95% 0.76-1.44). L'incidenza di eventi emorragici non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi di trattamento; in particolare, sanguinamenti pericolosi per la vita si sono verificati in 18 pazienti (1%) nel gruppo prasugrel e in 23 (1%) nel gruppo clopidogrel (RR 0.77, IC 95% 0.41-1.42). Lo studio non ha quindi dimostrato la non inferiorità di prasugrel rispetto a clopidogrel nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico, infarto miocardico e morte da altre cause vascolari in pazienti giapponesi con ictus ischemico non cardioembolico, sebbene non siano stati osservati problemi significativi in termini di sicurezza. Rimane tuttavia non chiara la possibilità di

generalizzare i risultati dello studio PRASTRO-I a categorie di pazienti escluse dallo studio stesso, quali quelli di età superiore a 75 anni o di peso inferiore a 50 kg, nonché a popolazioni di origine non giapponese. Non è inoltre possibile trarre conclusioni riguardo l'efficacia e la sicurezza di dosi più elevate di prasugrel in questo contesto clinico.

Al momento, clopidogrel resta quindi l'inibitore P2Y12 di scelta per la prevenzione secondaria dell'ictus ischemico non cardioembolico, dati anche i risultati dello studio SOCRATES, pubblicato nel 2016, che ha mostrato la non superiorità di ticagrelor rispetto ad aspirina nel ridurre il rischio di recidiva di ictus ischemico, infarto miocardico o morte nei pazienti con TIA o ictus minore.

Al fine di definire la miglior strategia antitrombotica di prevenzione secondaria, ulteriori studi dovranno valutare efficacia e sicurezza, in questo contesto clinico, sia di antiaggreganti piastrinici di nuova generazione, sia dell'associazione tra antiaggregante piastrinico e anticoagulante orale a bassa dose, che, sulla scorta dei risultati dello studio COMPASS con rivaroxaban nei pazienti con coronaropatia stabile o arteriopatia periferica degli arti inferiori, potrebbe rappresentare una strategia valida anche nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico.

Riferimento bibliografico:

Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, Kitazono T, Nagao T, Yamagami H, Uchiyama S, Tanahashi N, Matsumoto M, Minematsu K, Nagata I, Nishikawa M, Nanto S, Abe K, Ikeda Y; PRASTRO-I Study Group. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *Lancet Neurol.* 2019 Mar;18(3):238-247. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30449-6. Epub 2019 Feb 12.