

## **La sospensione precoce dell'aspirina dopo angioplastica coronarica Nuovi orizzonti dagli studi SMART-CHOICE e STOPDAPT-2.**

Alcuni pazienti possono ragionevolmente sospendere in sicurezza l'aspirina (acido acetilsalicilico, ASA) dopo un breve periodo (1 o 3 mesi) di duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) a seguito di una procedura di rivascularizzazione coronarica percutanea (PCI) con impianto di stent medicati (DES) di ultima generazione: questi i risultati di due studi, recentemente presentati a New Orleans nel corso del convegno annuale (2019) dell'American College of Cardiology.

Attualmente lo standard raccomandato dalle linee guida dopo PCI è la DAPT per 12 mesi in caso di sindrome coronarica acuta, o per 6 mesi in caso di coronaropatia stabile. Dopo tale periodo l'indicazione è di proseguire con la sola aspirina, sospendendo il secondo antiaggregante, costituito da un inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> per l'ADP (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor). La durata della DAPT può essere abbreviata in condizioni come un intervento di chirurgia maggiore o la concomitante necessità di terapia anticoagulante orale, o prolungata in caso di elevato rischio di recidive ischemiche, tenendo sempre in conto il bilanciamento tra rischio trombotico (valutabile tramite il punteggio "DAPT score") ed emorragico (valutabile tramite il punteggio "PRECISE DAPT score").

I due trial in questione, SMART-CHOICE e STOPDAPT-2, hanno indagato quanto precocemente possa essere sospesa in sicurezza la DAPT in ampie coorti di pazienti sottoposti a PCI, e se la scelta dell'agente antiplastrinico da proseguire in monoterapia possa interferire sugli esiti.

Nello studio SMART-CHOICE, sono stati inclusi poco meno di 3.000 pazienti trattati con stent medicati (DES) di ultima generazione, o per coronaropatia stabile (42%) o per sindromi coronariche acute (58%), randomizzati a 12 o 3 mesi di DAPT, quest'ultima seguita dall'assunzione di un inibitore del P2Y<sub>12</sub> per ulteriori 9 mesi (75% circa clopidogrel, prasugrel e ticagrelor in quote minori). L'età dei partecipanti era di circa 64 anni e circa il 73% erano uomini. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di non inferiorità della DAPT breve nel composito di morte per tutte le cause, infarto del miocardio o ictus ad un anno, rispetto alla DAPT standard di 12 mesi (2.9% vs 2.5%, HR 1.19, IC al 95% 0.76-1.85, P= 0.007 per la non inferiorità), con evidenza di un tasso maggiore di sanguinamenti (BARC 2-5) nei pazienti sottoposti a DAPT più lunga (3.4% vs 2.0%, P = 0.02).

Tra i limiti dello studio sono da sottolineare il disegno in aperto, senza controllo con placebo, l'ampio margine di non-inferiorità che potrebbe rendere lo studio "underpowered", la scarsa aderenza al trattamento prescritto soprattutto nel gruppo di pazienti assegnato a DAPT breve rispetto a DAPT standard (79% vs 95%), e il relativo basso utilizzo di prasugrel e ticagrelor rispetto al meno potente clopidogrel.

Nello studio STOPDAPT-2 sono stati arruolati 3.009 soggetti sottoposti a PCI con impianto di stent Xience (con struttura a cromo-cobalto ed eluizione di everolimus), con età media di 68 anni, per il 79% uomini, anche qui con o senza sindrome coronarica acuta. Tra questi, i pazienti randomizzati a sospensione della DAPT a distanza di appena un mese dalla PCI, con prosecuzione del solo clopidogrel in monoterapia, hanno presentato un rischio inferiore dell'endpoint primario combinato di eventi ischemici ed emorragici a un anno rispetto ai controlli sottoposti a DAPT per 12 mesi (2.4% vs 3.7%, HR 0.64, IC al 95% 0.42-0.98), soddisfacendo i criteri sia di non inferiorità che di superiorità. Il beneficio è stato determinato per lo più da una significativa riduzione degli episodi emorragici, senza aumento degli eventi ischemici. Infatti, osservando gli eventi ischemici (combinazione di morte cardiovascolare, infarto miocardico, trombosi di stent e ictus), non sono emerse differenze tra i due gruppi (2.0% vs 2.5%, HR 0.79, IC al 95% 0.49-1.29), con il raggiungimento della significatività in termini di non-inferiorità. Tuttavia, per il sanguinamento, sia TIMI maggiore che minore, la DAPT breve ha mostrato una chiara superiorità (0.4% vs 1.5%, HR 0.26, IC al 95% 0.11-0.64).

Aspetto molto interessante di questo studio è stato l'ampissimo utilizzo di metodiche intravascolari per l'ottimizzazione dello stenting, infatti il 97% dei pazienti sono stati sottoposti in sede di PCI ad ecografia intravascolare (IVUS) o una tomografia a coerenza ottica (OCT), che potrebbe aver favorito la sospensione più precoce della DAPT.

Un possibile caveat dello studio è che la maggior parte dei pazienti presentava un basso rischio trombotico ed

emorragico come determinato dai loro punteggi CREDO-Kyoto e dalla relativa scarsa rappresentanza di pazienti con sindrome coronarica acuta (<40%).

In conclusione, questi due studi espandono le evidenze, confermando una certa sicurezza, di una nuova strategia, peraltro già testata nello studio GLOBAL-LEADERS con ticagrelor, che prevede la sospensione precoce della DAPT proseguendo con una monoterapia costituita da un inibitore del P2Y<sub>12</sub>, piuttosto che con aspirina come invece storicamente è stato raccomandato dalle linee guida internazionali. Il trial TWILIGHT – ancora in corso - chiarirà ulteriormente la reale efficacia e sicurezza di questa strategia.

### **Fonti**

Watanabe H. One-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel monotherapy versus standard 12-month dual antiplatelet therapy with clopidogrel after drug-eluting stent implantation: STOPDAPT-2 trial. Presented at: ACC 2019. March 2019. New Orleans, LA.

Hahn J-Y. P2Y<sub>12</sub> inhibitor monotherapy versus dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized, open-label, noninferiority trial. Presented at: ACC 2019. March 2019. New Orleans, LA.

Joo-Yong Hahn et al. Effect of P2Y<sub>12</sub> inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. The SMART-CHOICE randomized clinical trial.

Song YB et al. Rationale and design of the comparison between a P2Y<sub>12</sub> inhibitor monotherapy versus dual antiplatelet therapy in patients undergoing implantation of coronary drug-eluting stents (SMART-CHOICE): A prospective multicenter randomized trial. Am Heart J. 2018 Mar;197:77-84. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.002. Epub 2017 Dec 6.