

La “DE-ESCALATION” della terapia antiplastrinica. Una nuova strategia dallo studio TWILIGHT

In pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) con impianto di stent medicati (DES) di nuova generazione, una duplice terapia anti-aggregante piastrinica (DAPT) di breve durata (3 mesi), seguita da monoterapia con ticagrelor per 12 mesi, è più sicura in termini di sanguinamenti maggiori, a parità di eventi ischemici, rispetto ad una DAPT “tradizionale” di più lunga durata. Questi i risultati dello studio TWILIGHT, recentemente presentati dal *Primary Investigator* Roxana Mehran (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY), all'annuale congresso del TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) e contestualmente pubblicato sulla rivista *New England Journal of Medicine*.

Oltre 7,000 pazienti sottoposti a PCI, con almeno un fattore di rischio ischemico ed almeno uno emorragico, sono stati randomizzati, dopo 3 mesi di DAPT, a sospendere l'aspirina e proseguire con solo ticagrelor (90 mg *bid*), o proseguire la DAPT in corso (ticagrelor 90 mg *bid* e aspirina 81-100 mg *qd*) per ulteriori 12 mesi. La maggior parte dei pazienti arruolati (65%) si erano presentati con una sindrome coronarica acuta, 24% erano di sesso femminile, ed il 37% risultavano affetti da diabete. Sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI), quelli che nei primi 3 mesi avevano manifestato eventi ischemici o emorragici, e soggetti non tolleranti o non complianti alla terapia prescritta.

L'endpoint primario rappresentato dai sanguinamenti BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 2, 3, o 5 a 12 mesi, si è presentato in una percentuale significativamente minore di pazienti in monoterapia rispetto a quelli in DAPT (4.0% vs 7.1%; HR 0.56; 95% CI 0.45-0.68, $p < 0.001$). L'endpoint di sicurezza (morte per tutte le cause, infarto miocardico ed ictus) si è dimostrato sovrapponibile nei due gruppi (3.9% vs. 3.9%, $p < 0.001$ per non-inferiorità). Non vi sono state differenze significative neanche per quanto riguarda gli infarti miocardici, la mortalità per tutte le cause e la trombosi di stent. Si è invece osservato un trend di aumento, seppur non significativo, di ictus (0.5% vs 0.3%; HR 1.80; 95% CI 0.83-3.90) nel gruppo in monoterapia con ticagrelor.

Le analisi di interazione hanno dimostrato che il beneficio della monoterapia sull'endpoint primario risultava consistente in tutti i sottogruppi pre-specificati.

Tali risultati rendono potenzialmente il TWILIGHT uno studio “*practice-changing*”, ponendosi in linea con quanto precedentemente osservato negli studi SMART-CHOICE e STOPDAPT-2 (precoce *downgrading* a clopidogrel in monoterapia). Apparentemente le conclusioni dello studio contrastano invece rispetto a quelle fornite dal GLOBAL LEADERS, dove la monoterapia con ticagrelor dopo 1 mese di DAPT non aveva dimostrato alcun beneficio a 24 mesi rispetto ad una DAPT più prolungata. Tuttavia, una recente analisi post-hoc di quello studio ha evidenziato un beneficio simile a quello osservato dal TWILIGHT nel sottogruppo di pazienti sottoposti a PCI con caratteristiche di alto rischio.

Commentando lo studio, Ori Ben-Yehuda (Cardiovascular Research Foundation, New York, NY) ha acutamente ipotizzato che il beneficio mostrato dalla DAPT a lungo termine negli studi DAPT e PEGASUS, potrebbe essere dovuto all'efficacia del prolungamento dell'inibitore del P2Y₁₂ piuttosto che al prolungamento della DAPT di per sé. Questo potrebbe costituire un nuovo paradigma sulla terapia antiplastrinica, che attende ulteriori studi di conferma. Va anche aggiunto che lo studio non confronta la sospensione di aspirina rispetto alla sospensione di ticagrelor. In principio, con la riduzione del rischio cardiovascolare, e segnatamente di trombosi da stent, dopo PCI con gli stent di nuova generazione, è possibile che risultati non dissimili – minore sanguinamento e non diversi eventi cardiovascolari con i limiti di un campione non adeguato per eventi cardiovascolari rari – si potessero vedere con l'interruzione precoce del ticagrelor. Risultati dunque “provocativi”, ma non ancora definitivi.

Fonti

Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;Epub ahead of print.