

Efficacia di Ticagrelor nella riduzione di eventi ischemici periferici nei pazienti con coronaropatia e diabete con o senza arteriopatia periferica

È ben noto che il diabete è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare ed è stato anche dimostrato il suo ruolo specifico quale predittore indipendente di eventi ischemici acuti degli arti nel contesto dell'arteriopatia periferica (PAD). Dati estrapolati dal trial EUCLID, che ha confrontato la terapia con clopidogrel e ticagrelor nei pazienti con PAD sintomatica, mostrano in effetti come l'incidenza di eventi periferici maggiori sia fortemente condizionata dalla presenza di diabete, anche in soggetti senza interessamento polidistrettuale dell'aterosclerosi. Nel più recente studio THEMIS, disegnato per testare il ruolo della terapia con ticagrelor in aggiunta ad aspirina nei pazienti con coronaropatia (CAD) stabile e diabete, è stato osservato un vantaggio significativo di ticagrelor nella riduzione del rischio di ischemia acuta degli arti (ALI) e amputazione su base vascolare (con un HR di 0.45, CI 0.23-0.86).

A partire da questa osservazione è stata condotta una sottoanalisi del trial THEMIS con l'obiettivo di caratterizzare lo spettro di eventi ischemici degli arti nei pazienti con diabete e CAD in relazione alla presenza di PAD e di valutare l'effetto di ticagrelor in questo specifico setting.

I risultati sono stati presentati da Marc Bonaca nel corso del congresso ESC 2020. I 1687 pazienti con PAD, rispetto ai restanti 17533, costituivano una popolazione complessa, più anziana (età mediana 68 anni, 27% di sesso femminile) e contraddistinta da una maggior prevalenza di altri fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione e dislipidemia. Inoltre, questi pazienti presentavano una storia di diabete di più lunga data, frequentemente complicata e caratterizzata da valori di emoglobina glicata più elevati. Fatte queste premesse, risulta comprensibile il primo dato di outcome nel gruppo placebo relativo a una maggiore incidenza a 3 anni di MACE (10.7% vs. 7.3%, HR 1.48, CI 1.20-1.81) e morte (7.7% vs. 4.7%, HR 1.73, CI 1.38-2.17) nel sottogruppo di pazienti con PAD (860 pazienti) rispetto ai restanti soggetti (8741). Anche la prevalenza di eventi ischemici degli arti è stata prevedibilmente superiore nel gruppo PAD (9.5% vs. 0.80%, HR 10.67). Considerando tutta la popolazione studiata, è stata osservata una riduzione di eventi periferici nel gruppo ticagrelor rispetto a placebo (1.59% vs. 1.30%, HR, 0.77), confermata per i singoli endpoint come rivascolarizzazione periferica (1.51% vs. 1.23%, HR 0.79), ALI (0.16% vs. 0.04%, HR 0.24) e amputazioni maggiori su base vascolare (0.12% vs. 0.10%, HR 0.63). Anche se la maggior parte degli eventi si è verificata nei pazienti con nota storia di PAD, il beneficio della duplice terapia con ticagrelor (anche se non significativo) è stato osservato indipendentemente dall'anamnesi di PAD.

Questi dati si aggiungono alla ormai cospicua quota di letteratura che dimostra inequivocabilmente l'elevato rischio cardiovascolare del paziente con PAD, soprattutto quando associata a CAD e diabete. Evidenze crescenti si stanno rendendo disponibili nella ricerca di una strategia terapeutica volta a ridurre questo rischio con particolare attenzione agli eventi ischemici periferici il cui risvolto prognostico è tutt'altro che trascurabile, considerando la quota di disabilità e morbilità associata. Il rivaroxaban a basso dosaggio è ad oggi una delle alternative possibili, validata dal trial COMPASS. Il ruolo specifico del ticagrelor è invece meno chiaro e i dati descritti in questa sottoanalisi del THEMIS dovrebbero essere inquadrati nel contesto più ampio della letteratura disponibile. Sappiamo che nell'ambito della CAD stabile, il ticagrelor si è dimostrato efficace nel trial PEGASUS-TIMI 54, anche se solo in pazienti con storia infarto miocardico (il noto prolungamento della duplice terapia antiaggregante oltre i 12 mesi). Nel trial THEMIS ci troviamo invece in un setting completamente diverso, in quanto questi pazienti erano stati esclusi per protocollo. Questo aspetto differenzia lo studio anche dal COMPASS, in cui la prevalenza di soggetti con pregresso infarto miocardico si attestava attorno al 60%; inoltre la percentuale di pazienti con PAD era superiore rispetto al THEMIS (27% vs. 8% circa). D'altra parte, il trial EUCLID, che aveva arruolato *esclusivamente* pazienti con PAD sintomatica, non era riuscito a dimostrare un vantaggio di ticagrelor rispetto a clopidogrel, nonostante sia doveroso precisare che la popolazione era sicuramente meno complessa (con una prevalenza di diabete del 39% e di CAD nota del 29%).

Pertanto, se consideriamo i risultati di questa sottoanalisi, nel caso specifico del paziente polivascolopatico e diabetico, il vantaggio sul versante ischemico di una terapia antiaggregante più aggressiva era prevedibile, dato l'elevato rischio a priori della popolazione in analisi. Il tassello mancante per validare questo tipo di strategia riguarda il beneficio complessivo al netto degli eventi emorragici, che nel trial THEMIS erano significativamente più numerosi nel gruppo di trattamento rispetto al placebo (con un HR di 2.32, CI 1.82-

2.94). Infatti, a differenza del COMPASS, nel THEMIS non è stata dimostrata una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare o per tutte le cause.

In conclusione, anche se questa sottoanalisi sembra dimostrare un beneficio maggiore della duplice terapia con ticagrelor nel paziente con storia di PAD, mancano ulteriori evidenze per estenderne l'indicazione in questo contesto.

Bibliografia: Marc P. Bonaca, ESC congress 2020.