

## **Ticagrelor aggiunto all'aspirina in pazienti diabetici con malattia coronarica stabile riduce gli eventi cardiovascolari, ma al costo di un aumento dei sanguinamenti I risultati dello studio THEMIS**

La combinazione di ticagrelor e aspirina nei pazienti diabetici con malattia coronarica stabile permette una significativa riduzione degli eventi avversi cardiovascolari, ma al costo di un maggior rischio di sanguinamenti: questi i risultati dello studio THEMIS (*Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetic Mellitus Patients Intervention Study*), recentemente presentati a Parigi nel corso del meeting annuale dell'European Society of Cardiology (ESC) e contestualmente pubblicati sulla rivista *New England Journal of Medicine*.

THEMIS è uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha coinvolto oltre 19,000 pazienti, provenienti da 42 paesi, di età superiore a 50 anni affetti da diabete di tipo 2 e malattia coronarica stabile documentata definita come un precedente intervento di rivascolarizzazione coronarica, percutaneo o chirurgico, o l'evidenza di una stenosi di almeno il 50% di un'arteria coronarica epicardica maggiore. Sono stati esclusi soggetti con precedenti infarti miocardici o ictus. I pazienti sono stati randomizzati ad assumere aspirina a bassa dose (da 75 a 150 mg) più placebo o aspirina più ticagrelor alla dose di 90 mg bis in die, dosaggio ridotto nel corso dello studio a 60 mg bis in die, alla luce dei risultati del trial PEGASUS.

Ad un follow-up medio di 40 mesi, l'endpoint primario costituito da un composito di morte cardiovascolare, infarto o ictus, si è verificato in una percentuale significativamente minore dei pazienti sottoposti a trattamento con ticagrelor rispetto a quelli del gruppo placebo (7.7% vs 8.5%; hazard ratio, 0.90; 95% CIs, 0.81-0.99; P = 0.038). Tuttavia, nel gruppo di soggetti trattato con ticagrelor il numero di sanguinamenti maggiori (definiti secondo la classificazione TIMI come "TIMI major bleeding") è risultato significativamente più elevato (2.2% vs 1.0%; hazard ratio, 2.32; 95% CIs, 1.82-2.94; P<0.001), in pratica più che raddoppiato. Si è evidenziato anche un tasso maggiore di emorragie intracraniche (0.7% vs. 0.5%; hazard ratio, 1.71; 95% CI, 1.18-2.48; P = 0.005), mentre non si è osservata una significativa differenza nei tassi di emorragie fatali, seppure queste fossero risultate numericamente maggiori nel gruppo ticagrelor.

In una sottoanalisi prespecificata condotta su 11,154 pazienti precedentemente sottoposti a PCI (THEMIS-PCI), contestualmente pubblicata su *The Lancet*, è stato dimostrato un maggior beneficio derivante dall'assunzione di ticagrelor con una riduzione significativa del 15% del rischio di eventi cardiovascolari (7.3% vs 8.6%; hazard ratio 0.85, 95% CIs, 0.74–0.97, P = 0.013), con un rischio di sanguinamenti maggiori più basso rispetto alla popolazione generale del trial (2.0% vs 1.1%; hazard ratio 2.03, 95% CIs, 1.48-2.76, P< 0.001), e un beneficio clinico netto favorevole come dimostrato da un minor tasso di incidenza di un endpoint composito costituito da morte per tutte le cause, infarto, ictus, sanguinamenti intracranici o fatali (9.3% vs 11.0%; hazard ratio 0.85, 95% CIs, 0.75–0.95, P = 0.005).

I risultati del trial appaiono a prima vista neutri nella popolazione generale del trial. Tuttavia la strategia terapeutica di associazione aspirina e ticagrelor è stata qui testata in un contesto di pazienti a rischio ischemico non molto elevato, mentre potrebbe offrire una nuova opzione soprattutto in sottogruppi a basso rischio di sanguinamento e più elevato rischio trombotico, come suggerito dalla sottoanalisi dei pazienti già sottoposti a PCI. Rimane un punto irrisolto dal trial se una monoterapia con ticagrelor, senza aspirina, possa garantire un miglior rapporto rischio-beneficio. Tale strategia è in corso di analisi nel TWILIGHT trial, in un contesto di prevenzione secondaria post-PCI "precoce", sebbene non si sia dimostrata vincente nel precedente studio GLOBAL-LEADERS.

### **Fonti:**

Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al., on behalf of the THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients With Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019;Sep 1:[Epub ahead of print].

Editorial: Bates ER. Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;Sep 1:[Epub ahead of print].

Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al., on behalf of the THEMIS Steering Committee and Investigators.

Ticagrelor in Patients With Diabetes and Stable Coronary Artery Disease With a History of Previous Percutaneous Coronary Intervention (THEMIS-PCI): A Phase 3, Placebo-Controlled, Randomised Trial. *Lancet* 2019;Sep 1:[Epub ahead of print].