

## **Effetto della duplice terapia antiaggregante con ticagrelor o clopidogrel sulla reattività piastrinica in pazienti con minor stroke o attacco ischemico transitorio: risultati del PRINCE trial**

I pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA) o minor stroke sono considerati ad elevato rischio di recidive ed eventi cardiovascolari. In particolare, quando è presente un'aterosclerosi intracranica (50% dei casi nella popolazione asiatica con ictus ischemico) il rischio di ricorrenza è ancora maggiore.

Il trial CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) ha dimostrato che la combinazione di clopidogrel e aspirina è superiore alla sola aspirina nella riduzione del rischio di ictus, al prezzo di un aumento degli eventi emorragici extracranici; tale beneficio non si osservava nei pazienti portatori di mutazioni loss-of-function (LOF) degli alleli 2C19\*2 e \*3 del citocromo P450 (CYP).

L'elevata reattività piastrinica intesa come resistenza alla terapia antiaggregante è ampiamente stata descritta come predittore di eventi ischemici in pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea; alcuni studi hanno anche dimostrato un'associazione significativa con eventi cerebrovascolari e potrebbe pertanto configurarsi come un target su cui agire per la prevenzione delle recidive in pazienti con ictus.

Il CYP2C19 non è coinvolto nel metabolismo del ticagrelor, la cui efficacia quindi dovrebbe essere mantenuta nonostante la presenza del polimorfismo. Nel contesto dell'ictus/TIA il ticagrelor ha mostrato una maggior efficacia sulla riduzione di eventi vascolari se confrontato con aspirina (studio SOCRATES), ma i dati di confronto con clopidogrel associato ad aspirina sono limitati.

Il PRINCE (Platelet Reactivity in Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack), è un trial randomizzato di fase II che ha confrontato la terapia con ticagrelor (180 mg di carico, seguita da 90mgx2/die) con clopidogrel (300 mg di carico, seguiti da 75 mg/die) somministrati per 90 giorni in associazione ad aspirina (100mg/die per 21 giorni). Il trial ha arruolato 675 pazienti tra i 40 e 80 anni dopo un episodio acuto di minor stroke (NIHSS $\leq$ 3) o TIA con rischio di recidiva moderato-alto (ABCD stroke risk score  $\geq$ 4 o presenza di una stenosi  $\geq$ 50% dei vasi intracranici o cervicali). Sono stati esclusi pazienti con diagnosi di emorragia intracranica, sindrome coronarica acuta o altre patologie responsabili dei sintomi neurologici. L'endpoint primario consisteva nel determinare a 90 giorni la proporzione di pazienti con residua elevata reattività piastrinica (definita come un valore di P2Y12 reaction units-PRU- superiore a 208). Endpoint secondari sono stati la valutazione dell'endpoint primario nel sottogruppo di pazienti portatori di varianti genetiche che influiscono sul metabolismo del clopidogrel e, come endpoint clinico, la recidiva di ictus (ischemico o emorragico) a 90 giorni.

A 90 giorni un elevata reattività piastrinica era presente nel 12.5% dei pazienti in ticagrelor/aspirina e nel 29.7% dei pazienti in clopidogrel/aspirina (RR 0.4, 95% CI 0.28-0.56; P<0.001) e nel 10.8% vs. 35.4% (RR 0.31; 95% CI 0.18-0.49; P<0.001) nel sottogruppo di pazienti portatori di alleli LOF del CYP2C19 (374 pazienti, 57.5%). L'ictus si è verificato in 21 pazienti su 336 nel gruppo ticagrelor e in 30 su 229 nel gruppo clopidogrel (6.3 vs. 8.8%, HR 0.7; 95% CI 0.4-1.22; p=0.20). Nel sottogruppo di pazienti con aterosclerosi intracranica è stata osservata un'incidenza inferiore di ricorrenza di ictus nel sottogruppo di pazienti in terapia con ticagrelor/aspirina (6.0% vs. 13.1%; HR 0.45, 95% CI 0.20-0.98; P=0.04). Non sono state osservate differenze in termini di eventi emorragici minori o maggiori, ma solo una maggior incidenza di sanguinamenti minimi nel gruppo ticagrelor (19% vs. 10.6%). Tra questi l'epistassi, che è stata una delle principali cause di interruzione della terapia insieme alla comparsa di dispnea nel gruppo ticagrelor.

In questo trial sono descritti diversi risultati. Il primo e più significativo è quello per cui il trial è potenziato, ovvero la valutazione della reattività piastrinica. E' certamente atteso il dato di una minor percentuale di pazienti con una inadeguata inibizione piastrinica nel gruppo ticagrelor. Meno scontato è invece che da un lato esista una piccola fetta di pazienti scarsamente responsiva al ticagrelor (che aumenta nel sottogruppo di pazienti con la variante LOF del CYP), dall'altro che non tutti i pazienti portatori delle mutazioni LOF del CYP siano non responsivi al clopidogrel. Questo dato suggerisce come l'efficacia dei farmaci inibitori dei P2Y12 non sia dipendente semplicemente da un effetto genetico sugli attori del loro metabolismo, ma che sia piuttosto un meccanismo complesso, influenzato da variabili epigenetiche e funzionali.

In ogni caso, come si traduca in termini clinici questa più marcata inibizione piastrinica è un quesito a cui questo trial non è in grado di rispondere. Ci fornisce però alcuni elementi di riflessione.

Un primo dato riguarda l'incidenza di eventi ischemici nei due gruppi. Anche se non significativo (sarebbero necessari 4690 pazienti per individuare una differenza statistica tra i due gruppi), il gruppo randomizzato a ticagrelor sembrerebbe presentare meno eventi ischemici, soprattutto se confrontato nel sottogruppo di pazienti portatori degli alleli LOF. In particolare, i pazienti con ictus associato ad aterosclerosi intracranica sembrerebbero beneficiare particolarmente di questa terapia, tanto che è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi. Questo sembra coerente con il fatto che i restanti casi di ictus fossero imputabili a embolia cardio-aortica o cause indeterminate, quindi casi in cui la terapia più efficace sarebbe quella anticoagulante.

D'altra parte, in termini di sicurezza il tasso di eventi emorragici è stato inferiore rispetto a quando descritto nel PLATO, probabilmente perché in questo trial la duplice terapia veniva prescritta per soli 21 giorni. L'eccesso di sanguinamenti rispetto al gruppo in terapia con clopidogrel era dovuto a sanguinamenti minimi, per la maggior parte epistassi, quindi di scarsa rilevanza clinica.

Questo trial ha diversi limiti, tra cui la perdita di circa il 15% di pazienti al follow-up per la valutazione della reattività piastrinica o il fatto che è stato condotto solo in pazienti cinesi che potrebbero mostrare differenze nel gene del CYP2C19 rispetto alla popolazione europea. L'analisi degli eventi clinici e del beneficio clinico netto di un upgrade della terapia necessita una conferma in trial adeguatamente potenziati di fase III, ma l'analisi delle reattività piastrinica suggerisce come nel sottogruppo di pazienti con ictus in cui è raccomandata una terapia antiaggregante, la valutazione della risposta ai farmaci potrebbe essere una strada da perseguire nell'ottica della personalizzazione della terapia.

**Bibliografia:**

Wang Y, Chen W, Lin Y, Meng X, Chen G, Wang Z, Wu J, Wang D, Li J, Cao Y, Xu Y, Zhang G, Li X, Pan Y, Li H, Zhao X, Liu L, Lin J, Dong K, Jing J, Johnston SC, Wang D, Wang Y. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: Open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. *BMJ* 2019;**365**:1–11.