

TICAGRELOR NEI PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E DIABETE: LO STUDIO THEMIS

Il diabete mellito (DM) rappresenta uno dei principali fattori di rischio cardio-vascolare (CV), con un'incidenza in costante incremento nella popolazione generale. Nei pazienti con malattia coronarica (CAD) nota, la presenza di DM aumenta il rischio di eventi ischemici futuri. Uno dei principali fattori responsabili dell'impatto prognostico del DM nei pazienti con CAD è rappresentato dall'aumentata aggregazione piastrinica rispetto ai non diabetici (1).

Ticagrelor è un antagonista selettivo orale, reversibile, del recettore piastrinico P2Y12 ad azione diretta. Lo studio THEMIS (*Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study*) (2) è uno dei più grandi studi mai realizzati sull'efficacia di ticagrelor in una popolazione di pazienti con DM di tipo 2.

Obiettivo: valutare se pazienti di età > 50 anni con DM di tipo 2 e CAD nota, senza storia di pregresso ictus o infarto miocardico, potessero beneficiare di una doppia terapia anti-aggregante con aspirina a basso dosaggio (70-150 mg/die) e ticagrelor in termini di riduzione del rischio di eventi trombotici.

Criteri di inclusione: cardiopatia ischemica stabile (definita come storia di PCI - *percutaneous coronary angioplasty* - o *by-pass* aorto-coronarico, oppure documentazione di una stenosi angiograficamente $\geq 50\%$ in almeno un vaso coronarico epicardico nativo) e DM di tipo 2.

Criteri di esclusione: storia di infarto miocardico o ictus; trattamento in corso con doppia terapia anti-aggregante piastrinica.

Disegno: studio **randomizzato, parallelo**, controllato *versus* placebo; 19200 pazienti (32% F) sono stati randomizzati a ticagrelor + aspirina (n = 9619) *versus* placebo + aspirina (n = 9601). La dose di ticagrelor è stata inizialmente di 90 mg bid, in seguito ridotta a 60 mg bid per un emendamento del protocollo (il 25% dei pazienti è stato trattato con il dosaggio ridotto dall'inizio alla fine dello studio). Durata del **follow-up: 39.9 mesi**.

End-point primario di efficacia: composito di morte CV, infarto miocardico, o ictus: 7.7% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 8.5% nel gruppo placebo + aspirina (p = 0.04).

End-point secondari di efficacia:

- morte CV: 3.8% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 3.7% nel gruppo placebo + aspirina (p = 0.79);
- infarto miocardico: 2.8% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 3.4% nel gruppo placebo + aspirina (p < 0.05);
- ictus: 1.6% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 2.0% nel gruppo placebo + aspirina (p < 0.05).

End-point primario di sicurezza: sanguinamenti maggiori: 2.2% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 1.0% nel gruppo placebo + aspirina (p < 0.001).

End-point secondari di sicurezza:

- emorragia intra-cranica: 0.7% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 0.5% nel gruppo placebo + aspirina (p = 0.005);
- sanguinamento responsabile di interruzione del trattamento: 4.9% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 1.3% nel gruppo placebo + aspirina (p < 0.001);
- dispnea responsabile di interruzione del trattamento: 6.9% nel gruppo ticagrelor + aspirina vs. 0.8% nel gruppo placebo + aspirina (p < 0.001).

Commento

A un *follow-up* mediano di 40 mesi circa, ticagrelor ha ridotto l'*end-point* primario rispetto al placebo (*hazard ratio* [HR] 0.90, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.81-0.99). Tale beneficio è stato primariamente guidato da una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico (riduzione del rischio relativo [RRR] del 16%) e di ictus ischemico (RRR del 20%), a scapito di un aumento significativo delle emorragie maggiori (HR 2.32, IC 95% 1.82-2.94) e delle emorragie intra-craniche. Questi risultati si traducono in un "*number needed to treat*" di 138 ed un "*number needed to harm*" di 93, **valori pressoché equivalenti da cui non è possibile trarre un chiaro vantaggio clinico**.

Il beneficio più evidente della duplice terapia anti-aggregante è stato osservato nei pazienti ad alto rischio ischemico e a basso rischio di sanguinamento precedentemente sottoposti a PCI elettiva (entro i 10 anni precedenti), come suggerito dalla sotto-analisi THEMIS-PCI pubblicata contemporaneamente su Lancet (3). Tuttavia, trattandosi di una sotto-analisi dello studio principale e non di uno studio indipendente con adeguata potenza statistica, i risultati vanno interpretati con cautela.



In conclusione, come sottolineato da Eric Bates nell'editoriale di accompagnamento al THEMIS pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, sulla base dei risultati del *trial* e considerando il bilancio rischio/beneficio, **non è giustificabile al momento un uso routinario di ticagrelor nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile e DM**. Un potenziale beneficio in un sottogruppo di pazienti con malattia sintomatica e coronaropatia nota sottoposti a precedente PCI deve essere confermato in specifici studi clinici randomizzati.

Bibliografia

1. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* [2015, 132: 923-31](#).
2. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* [2019, 381: 1309-20](#).
3. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. 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, 394: 1169-80](#).