

Aspirina o P2Y₁₂ inibitori nella malattia cardiovascolare aterosclerotica?

Aspirin or P2Y₁₂ inhibitors in atherosclerotic Cardiovascular disease?

Alessandra Medolla¹, Chiara Villani²

¹SIMG Salerno, ²SIMG Taranto

L'acido acetilsalicilico (ASA) ha rappresentato per oltre 40 anni il *gold standard* della terapia antiaggregante nella malattia aterosclerotica in prevenzione primaria e secondaria. In questo articolo discuteremo gli aspetti riguardanti l'efficacia della terapia antiaggregante in prevenzione secondaria, ovvero in pazienti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (ASCVD) clinicamente manifesta (Ictus, IMA) o documentata all'imaging.

Gli antiaggreganti attualmente disponibili sono riassunti in **Figura 1**. Il meccanismo d'azione dell'ASA a basse dosi (75-325 mg) è l'inibizione irreversibile della cicloossigenasi-1 piastrinica, che determina il blocco della sintesi di trombossano A₂ e di conseguenza una ridotta aggregabilità piastrinica e un prolungato tempo di sanguinamento. Gli inibitori del P2Y₁₂ di uso comune si dividono in tienopiridinici (clopidogrel, prasugrel - profarmaci che richiedono metabolismo epatico) e ciclopentiltriazolopirimidinici (ticagrelor - ad azione diretta): i metaboliti attivi inibiscono irreversibilmente il recettore piastrinico P2Y₁₂ determinando l'inibizione selettiva della aggregazione piastrinica indotta dall'ADP.

I GPIIb/IIIa inibitori sono farmaci potenti e utilizzati per via endovenosa, di esclusivo uso ospedaliero. Gli inibitori della fosfodiesterasi 3 hanno un uso limitato: il dipiridamolo nella prevenzione dell'ictus, il cilostazolo nella vasculopatia periferica sintomatica.

Un recente articolo pubblicato sull'**European Heart Journal** ha preso in esame le recenti evidenze scientifiche sull'efficacia e sicurezza dell'utilizzo degli inibitori del P2Y₁₂ ed ASA in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (ASCVD) con l'obiettivo di esplorare scelte terapeutiche individualizzate in cui i farmaci diversi dall'ASA potrebbero perdere il loro storico ruolo ancillare ed essere considerati farmaci di prima scelta¹.

Nonostante la disponibilità di diverse strategie farmacologiche di prevenzione secondaria, fino ad un paziente su sei con ASCVD presenta una recidiva ischemica entro 6 anni. I recenti dati *Health Search* sull'utilizzo dei farmaci antiaggreganti nei pazienti affetti da malattia ischemica coronarica e pregresso stroke mostrano un importante sottoutilizzo di questa

classe di farmaci che in parte spiegherebbe l'elevata prevalenza di recidiva degli eventi acuti (**Figura 2**).

In merito alle strategie di prevenzione secondaria nei pazienti ad alto rischio, la gestione della terapia antiaggregante dopo sindrome coronarica acuta (SCA) in pazienti sottoposti ad intervento di rivascularizzazione coronarica percutanea (PCI) resta un tema controverso. I trials che hanno valutato la possibilità di ridurre la durata della doppia terapia antiaggregante (DAPT) e strategie "aspirine-free" che prevedano l'uso degli inibitori del P2Y₁₂ in monoterapia a lungo termine (GLOBAL LEADERS², TWILIGHT³, STOP-DAPT⁴, SMART CHOICE⁵, TICO⁶) nascono dal bisogno di superare il paradigma del "one size fits all" cioè che pazienti affetti dalla medesima condizione clinica possano beneficiare dello stesso trattamento, ma piuttosto di proporre una terapia personalizzata.

Alcuni aspetti che riguardano la farmacodinamica e farmacocinetica di questa classe di farmaci, tuttavia, ne limitano maneggevolezza e sicurezza di impiego in monoterapia.

Cosa dice la letteratura scientifica?

I principali studi clinici di confronto tra monoterapia con inibitore del P2Y₁₂ ed ASA in pazienti con diverse manifestazioni di ASCVD sono riassunti nella **Tabella 1**. Per quanto concerne la malattia coronarica, è noto che dopo la consueta fase di DAPT immediatamente successiva alla procedura di rivascularizzazione la scelta dell'antiaggregante da proseguire in monoterapia ha finora privilegiato l'aspirina, nonostante numerosi studi abbiano proposto delle alternative.

Già quasi 30 anni fa lo studio CAPRIE⁷, il più grande mai condotto, confrontò ASA e clopidogrel in prevenzione secondaria in oltre 19000 pazienti non asiatici affetti da recente stroke ischemico CAD o arteriopatia ostruttiva periferica.

Pur dimostrando una certa superiorità statistica generale di clopidogrel rispetto ad ASA, effettuando una analisi per sottogruppo riferita a pazienti affetti da recente IMA, ASA e clopidogrel presentavano una efficacia sostanzialmente sovrapponibile. A conclusioni sostanzialmente analoghe giunsero due studi condotti qualche anno più tardi (CADET e ASCET)^{8,9}. Tuttavia, nessuno di questi tre studi era stato progettato per

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Aspirina o P2Y₁₂ inibitori nella malattia cardiovascolare aterosclerotica? 33 (02):16-20.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

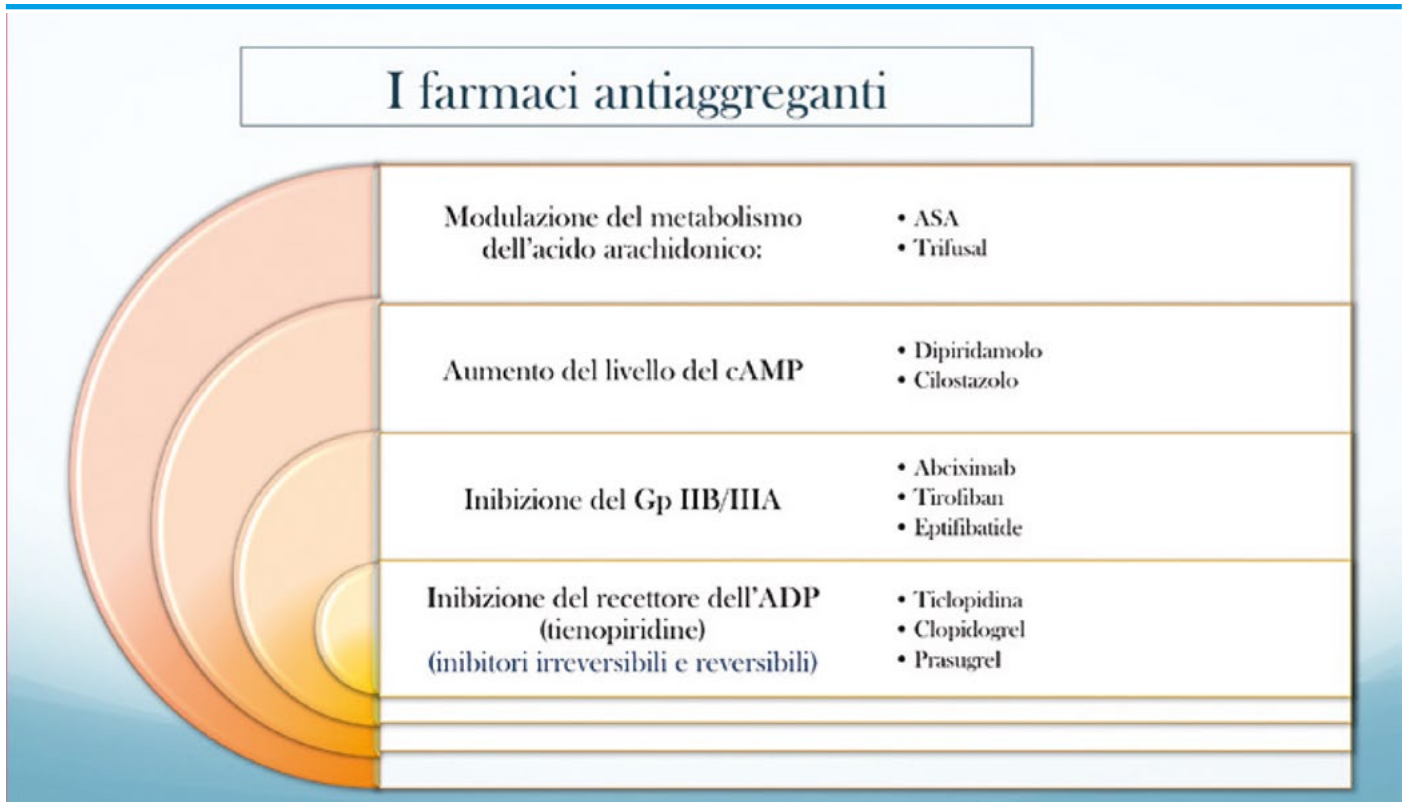


Figura 1 – Le principali classi di farmaci antiaggreganti.

ASA: acido acetilsalicilico - cAMP: adenosin-monofosfato ciclico, GP IIb/IIIa = glicoproteina IIb/IIIa, ADP: adenosina difosfato. (Tratta da: "Parretti D. Medolla A. L'antiaggregazione piastrinica: ASA e clopidogrel. Rivista SIMG 2015;3:35.)

valutare la sicurezza o l'efficacia comparativa di ASA rispetto a clopidogrel specificatamente nei pazienti con CAD. Per esplorare questo aspetto si è dovuto attendere lo studio HOST-EXAM che nel 2021 ha dimostrato una riduzione significativa dell'*endpoint* primario combinato di eventi ischemici o emorragici con clopidogrel vs ASA in oltre 5000 pazienti coreani, sia ad un *follow-up* di 2 anni che ad una analisi estesa a 5.8 anni, parità in termini di mortalità¹⁰.

Lo studio giapponese STOPDAPT-2 ha dimostrato una analoga efficacia di clopidogrel e ASA, senza differenze significative nei sanguinamenti maggiori⁴. Lo studio STOPDAPT-3 ha analogamente presentato un *endpoint* CV e un *endpoint* sanguinamento sovrapponibili confrontando pazienti con SCA sottoposti a PCI assegnati a DAPT (ASA e prasugrel) seguiti da monoterapia con ASA oppure a un mese di sola terapia con prasugrel a basso dosaggio seguita da monoterapia con clopidogrel¹¹.

Uno studio recente che ha fornito prove solide a supporto dell'uso di clopidogrel rispetto ad ASA nei pazienti affetti da CAD è lo SMART-CHOICE 3¹². Il trial ha dimostrato che, in pazienti sottoposti a PCI che hanno terminato il periodo standard di DAPT, clopidogrel riduce in modo significativo l'incidenza dell'*endpoint* composito di morte, IMA e ictus rispetto all'ASA senza aumentare il rischio di sanguinamento maggiore¹³. Una metanalisi aggiornata, che ha incluso anche il succitato studio SMART-CHOICE 3, ha analizzato il rischio di eventi avversi maggiori cardiaci e cerebrovascolari in una popolazione di quasi 29.000 pazienti con CAD accertata provenienti da sette RCT, confrontando clopidogrel e ASA. Gli eventi avversi cardiaci e

cerebrovascolari sono stati significativamente più bassi nel braccio trattato con clopidogrel ma senza differenze in termini di mortalità; nessuna differenza si è rilevata rispetto ai sanguinamenti maggiori¹⁴.

Infine, vari studi hanno confrontato specificatamente ticagrelor con ASA portando anche in questo caso a risultati contrastanti, ma una recente metanalisi condotta su oltre 24.000 pazienti provenienti da sette RCT che metteva a confronto la monoterapia con inibitore del P2Y₁₂ (ticagrelor o clopidogrel) e ASA in pazienti affetti da CAD, ha rilevato tra i pazienti trattati con inibitore del P2Y₁₂ un tasso di eventi CV più basso rispetto al braccio trattato con ASA (beneficio guidato principalmente da una riduzione del rischio di IMA) a fronte di un minor rischio di sanguinamenti GI¹⁵.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica, il già citato studio CAPRIE⁷ ha dimostrato la superiorità di clopidogrel rispetto ad ASA nella prevenzione di ictus, morte CV e IMA in questa sottopopolazione. In base a questi risultati, le linee guida americane ed europee suggeriscono l'uso del clopidogrel in monoterapia per l'arteriopatia obliterante periferica.

Passando in disamina la popolazione affetta da *Stroke* ischemico e TIA non cardioembolico, la terapia antiaggregante rappresenta il cardine della prevenzione secondaria. Le linee guida europee raccomandano l'utilizzo di un antiaggregante piastrinico senza una forte propensione alla scelta del principio attivo in quanto gli studi condotti con l'intento di verificare la superiorità di ASA vs clopidogrel (CAPRIE)⁷, ticagrelor vs ASA (SOCRATES)¹⁶ non hanno dimostrato una chiara superiorità dell'uno rispetto all'altro.

Anno	POLI	AIPER	% Gen.cl	ATRO
2021	60,35	80,97	43,31	75,15
2020	60,03	81,84	43,04	75,48
2019	60,03	81,84	43,15	75,69
2018	58,84	81,04	41,58	74,98
2017	56,94	79,95	39,34	73,47
2016	56,72	80,57	37,93	73,93
2015	55,74	80,20	36,66	73,24
2014	56,29	81,30	35,40	74,50
2013	56,11	81,06	33,84	74,37
2012	54,83	80,56	32,53	73,66

Figura 2 - Report HS XVI-2023. Uso di farmaci nei pazienti con malattie ischemiche del cuore.

POLI: Politerapia; AIPER: Antipertensivi; ATRO: antitrombotici

ASA o inibitori del P2Y₁₂?

Una recente metanalisi ha dimostrato un modesto ma significativo aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale con ASA rispetto agli inibitori del P2Y₁₂ (1,56% vs 1,22%, NNH=152); peraltro, l'assunzione con cibo, spesso raccomandata per minimizzare la gastrolesività dell'ASA, può influenzarne la biodisponibilità riducendola¹⁷. L'intolleranza all'aspirina colpisce il 2-20% dei pazienti (più frequente negli asiatici orientali), mentre l'ipersensibilità all'aspirina interessa l'1-5% della popolazione generale, fino al 25% dei soggetti asmatici. In questi pazienti, gli inibitori P2Y₁₂ rappresentano l'alternativa raccomandata. Inoltre, è noto che alcuni FANS interagiscono con ASA riducendone l'efficacia per meccanismi di competizione recettoriale.

Infine, in pazienti con turnover piastrinico accelerato (diabete mellito, trombocitemia essenziale, bypass aortocoronarico, peso corporeo elevato) l'ASA può avere una efficacia limitata richiedendo la somministrazione ripetuta nell'arco delle 24 ore per mantenere un'adeguata inibizione del trombocita A2. Il clopidogrel rappresenta l'inibitore P2Y₁₂ di maggior utilizzo. Tuttavia, è caratterizzato da un'importante variabilità interindividuale nell'effetto atteso, influenzata da polimorfismi genetici dell'enzima epatico che converte il profarmaco in forma attiva (CYP2C19) e risente di fattori come età, BMI, GFR, e interazione con altri farmaci utilizzanti la stessa via metabolica (es. omeprazolo, fluconazolo). Inoltre, fino al 30% dei pazienti trattati può presentare elevata reattività piastrinica (HPR), condizione associata a maggior rischio trombotico e resistenza al farmaco.

Questo aspetto non trascurabile dovrebbe essere valutato con test genetici o test di funzione piastrinica, esami non routinari nella pratica clinica. Inoltre, il metabolismo piastrinico risulta essere fortemente condizionato dall'etnia e la maggior parte degli studi clinici sono stati condotti su popolazioni Est-Asiatiche, il che rende meno sicuro un impiego estensivo su popolazioni di etnia diversa. Di contro, l'uso di ticagrelor e prasugrel in monoterapia sembrerebbe essere preferibile in base al profilo farmacodinamico. Sebbene l'inibizione dell'aggregazione piastrinica da parte di questi ultimi principi attivi risulti essere più stabile e meno suscettibile di variabilità individuale, questi risultano essere frequentemente associati a bassa

reattività piastrinica con maggior rischio di sanguinamento che non controbilancia adeguatamente il beneficio clinico. Un altro limite è la bassa rappresentatività del genere femminile nei trials che hanno confrontato l'uso di P2Y₁₂ inibitori ed ASA. Inoltre, la gestione della terapia con P2Y₁₂ inibitori nel contesto perioperatorio presenta dei chiaroscuri legati al più variabile profilo di antiaggregazione che fa preferire l'utilizzo di ASA. Il profilo farmacodinamico più stabile dell'ASA fa propendere maggiormente per il suo utilizzo in monoterapia (SAPT).

Quali ricadute sulla pratica clinica?

La monoterapia antiaggregante a base di ASA rappresenta la pietra miliare della gestione a lungo termine dei pazienti affetti da ASCVD. Evidenze recenti, derivanti principalmente da studi condotti su popolazioni dell'Asia orientale, si sono aggiunte ai dati precedentemente raccolti, ponendo le basi per una possibile revisione di questo storico paradigma. In tali studi la monoterapia con P2Y₁₂ inibitori si è dimostrata superiore all'ASA nella riduzione degli eventi ischemici in pazienti con ASCVD, senza un aumento significativo del rischio di sanguinamento.

Occorre sottolineare d'altra parte che alla riduzione di infarto non si accompagna la riduzione della mortalità in tutti gli studi citati e questo aspetto apre ad ulteriori riflessioni. Inoltre, l'utilizzo degli inibitori del P2Y₁₂ in monoterapia, come abbiamo visto in precedenza, presenta alcune importanti limitazioni che richiedono cautela nel trattamento su larga scala: la variabilità interindividuale che caratterizza questa classe di farmaci e in particolare del clopidogrel, il maggior rischio di sanguinamento di prasugrel e ticagrelor, la sottorappresentazione del genere femminile negli studi clinici, i costi (decisamente maggiori per gli inibitori del P2Y₁₂), le possibili difficoltà legate alla gestione perioperatoria di pazienti in terapia antiaggregante diversa da ASA. Pertanto, affinché le linee guida (europee ed americane) convergano su indicazioni univoche sono necessari e auspicabili ulteriori studi clinici ampi e condotti su popolazioni eterogenee (per etnia, genere, età, contesto clinico). In ogni caso, appare evidente come l'evoluzione della ricerca stia spostando l'asse decisionale da una scelta "standard" (storicamente centrata sull'aspirina) a una stratificazione del rischio basata sull'evidenza, conducendo ad una scelta terapeutica sartoriale anche nell'ambito della terapia antiaggregante in prevenzione secondaria. La scelta del farmaco ideale oggi non è più dettata da schemi fissi, ma da un algoritmo mentale che pesa il rischio emorragico, il rischio ischemico, le caratteristiche individuali del paziente e i costi sanitari, trasformando l'evidenza statistica in medicina di precisione. Il MMG, così come il cardiologo, è oggi chiamato ad accogliere ed affrontare questa nuova sfida.

Bibliografia

- Galli M, et al. Aspirin or P2Y12 inhibitor monotherapy in atherosclerotic cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2025;00:1-16.
- Vranckx P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-49
- Mehran R, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42
- Watanabe H, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022;7:407-17.
- Hahn JY, et al; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor

- Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2428-37.
6. Kim BK, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2407-16
 7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39
 8. Woodward M, et al. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: the CADET trial. *J Thromb Haemost* 2004;2: 1934-40.
 9. Pettersen A, et al. High on-aspirin platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease: results from ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e000703.
 10. Koo B-K, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021;397:2487-96.
 11. Watanabe H, et al. Aspirin vs. clopidogrel monotherapy after percutaneous coronary intervention: 1-year follow-up of the STOPDAPT-3 trial. *Eur Heart J* 2024;45:5042-54.
 12. Choi KH, et al. Efficacy and safety of clopidogrel versus aspirin monotherapy in patients at high risk of subsequent cardiovascular event after percutaneous coronary intervention (SMART-CHOICE 3): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2025;405:1252-63.
 13. D'Ambrosio G. Prevenzione secondaria nei pazienti ad alto rischio: Clopidogrel o Aspirina? *Rivista SIMG* 2025;4:20-21.
 14. Valgimigli M, et al. Clopidogrel versus aspirin for secondary prevention of coronary artery disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2025: 406:1091 - 1102 .
 15. Gragnano F, et al. P2Y12 inhibitor or aspirin monotherapy for secondary prevention of coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:89-105
 16. Johnston SC, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43
 17. Chiarito M, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487-95.

Tabella 1 - Principali studi clinici di confronto tra ASA e P2Y₁₂ inibitori nella malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD)

TRIAL	ANNO	POPOLAZIONE	N° PZ	FARMACO	CONTROLLO	P2Y ₁₂ MEGLIO DI ASA?
CAPRIE ⁷	1996	Nord America, Australia, Nuova Zelanda, Europa	19185	Clopidogrel 75 mg	ASA 325 mg	MACE: Sì Sang.: No
CADET ⁸	2004	Europa	184	Clopidogrel 75 mg	ASA 75 mg	N.A.
ASCET ⁹	2012	Europa	1001	Clopidogrel 75 mg	ASA 160 mg	MACE: No Sang.: No (+)
SOCRATES ⁶	2016	Nord America, Sud America, Europa, Australia Cina, Giappone, Est Asia, Russia	13199	Ticagrelor 90 mg bid	ASA 100 mg	MACE: No Sang.: No
GLOBAL LEADERS ²	2022	Nord America, Australia, Singapore, Europa	11212	Ticagrelor 90 mg bid	ASA 75-100 mg	MACE: Sì Sang.: No (+)
HOST-EXAM ¹⁰	2021	Est Asia	5530	Clopidogrel 75 mg	ASA 75 mg	MACE: Sì Sang.: Sì
STOPDAPT-24	2024	Giappone	3005	Clopidogrel 75 mg	ASA 81-200 mg	MACE: No Sang.: No
STOPDAPT-3 ¹¹	2024	Est Asia	5833	Clopidogrel 75 mg	ASA 81-100 mg	MACE: No Sang.: No
SMART-CHOICE ⁵	2025	Est Asia	5506	Clopidogrel 75 mg	ASA 81-100 mg	MACE: Sì Sang.: No

MACE = eventi avversi cardiovascolari maggiori; MACCE = eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori; Sang. = Sanguinamenti. (+) = maggior rischio di sanguinamento