Non interrompere troppo presto il clopidogrel se lo stent è medicato

Data 11 dicembre 2006
Categoria cardiovascolare

Secondo uno studio osservazionale negli stent medicati il clopidogrel andrebbe somministrato per molti mesi (forse per sempre?).

Quanto deve durare la duplice terapia antiaggregante dopo l'impianto di uno stent?
Uno studio pubblicato anticipatamente da JAMA cerca di rispondere alla domanda. Lo studio, di tipo osservazionale, ha arruolato pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico tra il 2000 e il 2005 e seguiti con un follow-up a 6, 12 e 24 mesi. In tutto si tratta di 3.165 soggetti trattati con stent standard e 1.501 con stent medicati (DES = Drug Eluting Stent). A 6 e a 12 mesi i pazienti sopravvissuti che non erano andati incontro ad un infarto oppure ad una rivascolarizzazione coronarica sono stati suddivisi in gruppi a seconda del tipo di stent impiantato e a seconda se stavano ancora assumendo clopidogrel oppure no. Al controllo a 24 mesi i pazienti con DES che avevano assunto clopidogrel fino a 6 mesi mostravano una probabilità inferiore, statisticamente significativa, di morte o di infarto miocardico rispetto a quelli con DES che avevano smesso il clopidogrel anzitempo (3,1% vs 7,2%; P = 0,02). La stessa analisi a 24 mesi basata sull'uso o meno di clopidogrel per 12 mesi mostrava risultati sovrapponibili (0 vs 4,5%; p < 0,001).
Nessuna differenza significativa invece si notò nei pazienti con stent standard, che facessero uso o non di clopidogrel: sempre al follow-up a 24 mesi il rischio di morte/infarto miocardico per gli stent standard era di 5,5% per un uso del clopidogrel di 6 mesi vs 6,0% per un uso inferiore e di 4,7% per un uso di 12 mesi vs 3,6% per un uso inferiore.
Insomma secondo questo studio i risultati migliori si otterrebbero con un DES e l'uso prolungato di clopigogrel, quelli peggiori con un DES e l'uso breve di clopidogrel. Però gli autori sottolineano che la durata ottimale potrà essere stabilita solo dopo RCT con potenza statistica e follow-up adeguati.

Fonte:
Eisenstein EL et al. Clopidogrel Use and Long-term Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation. JAMA. 2007 Jan 10;297:159-168(doi:10.1001/jama.297.2.joc60179). Published online December 5, 2006.

Commento di Renato Rossi

Continua la saga sugli stent , di cui ci siamo abbondantemente occupati . Questo studio conferma che se si impianta uno stent medicato è preferibile usare per molti mesi la doppia antiaggregazione,
come d'altra parte era stato suggerito anche dai dati del registro PREMIER . Tuttavia non dimostra che gli stent medicati sono superiori a quelli standard in quanto lo studio era di tipo osservazionale e non randomizzato. Un commentatore sottolinea che i dati sono interessanti ma la natura osservazionale dello studio non permette conclusioni troppo robuste e nota che non vengono riportate le emorragie che si possono verificare con un uso prolungato del farmaco. Basandosi sui risultati di studi precedenti (CURE, CREDO, CHARISMA) si può calcolare che per ogni anno d'uso del clopidogrel si verifichi un aumento degli eventi emorragici maggiori dell'1%. Inoltre il costo di una terapia molto prolungata con clopidogrel (addirittura per tutta la vita ?) comporterebbe dei costi enormi con benefici che non sono ancora stati dimostrati da RCT. Per ora non sembra arrivato ancora il momento di cambiare le raccomandazioni delle attuali linee guida.
Il trattamento antitrombotico, poi, sta divenendo sempre più spesso aggressivo e le terapie combinate aumentano sensibilmente il rischio di emorragie gastrointestinali .
Altri elementi per completare il quadro arrivano però dallo studio BASKET-LATE , una estensione dello studio BASKET di cui ci siamo gia occupati. In questo studio, in cui 826 pazienti erano stati trattati con stent medicati o standard, si evidenziava che i DES sono preferibili quando si debbono impiantare nei vasi di calibro più piccolo o nei by-pass mentre per i vasi di calibro maggiore non ci sono differenze di esito tra DES e stent standard di metallo. Nello studio BASKET-LATE sono stati seguiti per un anno i 746 pazienti che erano liberi da eventi a 6 mesi e nei quali era stato sospeso il clopidogrel. Ebbene, dopo la sospensione del clopidogrel (quindi dal 7° al 18° mese dall'impianato dello stent) la frequenza di morte cardiaca e di infarto miocardico era maggiore nei pazienti trattati con DES (4.9% vs 1,3%). Anche questo studio suggerisce quindi che, dopo la sospensione del clopidogrel, l'incidenza di eventi sia maggiore nei DES rispetto agli stent standard. Gli autori ammettono però che non sappiamo se protrarre il clopidogrel a lungo possa migliorare questi dati, anche perchè bisogna tener conto dell'aumento degli eventi emorragici: per quanto se ne sa sembra prudente protrarre il clopidogrel fino a 12 mesi, almeno finchè non avremo a disposizione altri studi.
La FDA sta valutando tutti questi risultati e si spera possa chiarire ulteriormente la questione.
La faccenda non sembra affatto semplice visto che nel frattempo è stata pubblicata un' ennesima metanalisi che si proponeva di valutare l'efficacia dei DES nelle restenosi degli stent standard: secondo quest'ultimo lavoro i DES sono sicuramente superiori alle tecniche convenzionali (angioplastica e brachiterapia vascolare) e dovrebbero essere considerati la terapia di prima linea nei pazienti con stent standard che vanno incontro ad una stenosi intra-stent. Agli esperti della FDA non si possono che fare i migliori auguri.

Bibliografia

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2898
2. Spertus JA et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation 2006;113:2803-2809
3. Pfisterer M et al for the BASKET-LATE Investigators. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents: An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents J Am Coll Cardiol In Press: November 1, 2006. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.026
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2713
5. Alban Dibra A et al. Effectiveness of Drug-Eluting Stents in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis: Meta-Analysis of Randomized Trials. J Am Coll Cardiol In Press: November 30, 2006. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.049
6. Hallas J et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. BMJ 2006 Oct 7;333:726

Commento di Marco Grassi

Si attendono grosse novità dal comitato consultivo della FDA che dovrà valutare i nuovi dati sulla sicurezza di impiego degli stent medicati. All'argomento della sicurezza degli stent medicati, utilizzati per trattare pazienti con coronaropatia severa un tempo candidati alla rivascolarizzzione chirurgica è stato dato ampio risalto da Pillole . Steven Nissen, cardiologo di punta della Cleveland Clinic e presidente della American College of Cardiology è stato nominato nel comitato che valuterà per la FDA i nuovi dati sulla sicurezza degli stent medicati. Nissen, assieme a Eric Topol (anch'esso facente parte del panel di esperti nominati dalla FDA) scrisse nel 2001 il paper warning sulla sicurezza del rofecoxib che portò un anno dopo al ritiro volontario del farmaco da parte dell'azienda produttrice. Nissen e Topol, molto attivi in passato sul problema della sicurezza dei farmaci, avevano già espresso perplessità sulla sicurezza degli stent. Ci si attende quindi che Nissen, Topol e Harrington (direttore della Unità di Cardiologia della Duke University, altro critico degli stent medicati) diano battaglia nel comitato consultivo dell'FDA, chiedendo un più oculato e sicuro utilizzo di questi strumenti terapeutici. L'audizione di esperti si prospetta come una delle più controverse degli ultimi tempi. Intanto l'FDA ha comunicato di aver notificato sei atti di conflitto di interessi fra gli esperti convocati. Un numero insolitamente elevato per questo genere di audizioni.

1- http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2636
2- http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2713
3- http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2629
4- http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2709