Dopo una sindrome coronarica non sospendere il clopidogrel troppo presto

Data 05 ottobre 2008
Categoria cardiovascolare

Un aumento significativo del rischio di eventi avversi nei primi 90 giorni dall'interruzione della terapia con clopidogrel è stato osservato sia nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta trattati con angioplastica sia in quelli trattati solo farmacologicamente.

A fronte delle evidenze di efficacia della terapia con clopidogrel nella sindrome coronarica acuta (SCA) supportata dai risultati di numerosi RCT, non esistono dati sufficienti per la valutazione dell'insorgenza di un ipotetico effetto rebound legato alla sospensione del clopidrogel in tale condizione patologica, che porterebbe al manifestarsi a breve termine di eventitrombotici.
Diversi fattori sono in favore dell'ipotesi dell'effetto rebound da clopidogrel:
- in precedenza è stato individuato un cluster di eventi avversi a seguito di sospensione della terapia sia con aspirina che con eparina in pazienti con SCA, attribuito ad uno stato ipertrombotico transitorio.
- Eventi trombotici sono stati riportati anche con cessazione di tienopiridine nei pazienti sottoposti a stent coronarici, in particolare medicati, ma in questo caso gli eventi sono stati attribuiti allo stent piuttosto che ad un fenomeno di rebound daipercoagulazione.

Fino ad ora, non sono stati condotti studi su possibili effetti da sospensione del clopidogrel in pazienti non sottoposti a stent. L'obiettivo del presente studio è stato quindi quello di determinare l'incidenza ed il tempo di latenza della mortalità o dell'infarto miocardico acuto (IMA) dopo interruzione della terapia con clopidogrel in una coorte di pazienti con SCA, senza stent coronarici, trattati farmacologicamente con o senza intervento coronarico percutaneo (PCI).

Lo studio di coorte ha valutato retrospettivamente le cartelle cliniche di 3137 pazienti con SCA che erano stati dimessi da 127 ospedali statunitensi afferenti al Department of Veterans Affairs con terapia post-ospedaliera a base di clopidogrel, nel periodo 1 ottobre 2003-31 marzo 2005. L'outcome primario corrispondeva ad un end point combinato che includeva i decessi da tutte le cause o l'ospedalizzazione per IMA dopo sospensione della terapia con clopidogrel. Le informazioni sulle condizioni cliniche di tutti i pazienti dopo le dimissioni ospedaliere erano disponibili fino alla data del 31 gennaio 2007.
Le incidenze non aggiustate di tali eventi sono state calcolate ad intervalli di tempo regolari (ogni 90 giorni) e comparate usando il test esatto di Fisher. Successivamente è stata eseguita un'analisi statistica multivariata mediante modelli di regressione di Cox, al fine di valutare le stime di incidenza aggiustate per i principali fattori di confondimento (età, sesso, origine etnica, comorbidità, farmaci concomitanti, durata della terapia con clopidogrel, caratteristiche e terapie contemporanee della SCA). I rapporti dei tassi di incidenza (IRR, Incidence Rate Ratio), aggiustati per i fattori di confondimento, sono stati calcolati mediante regressione di Poisson, in modo da valutare l'associazione tra l'intervallo temporale ed il rischio di eventi avversi da sospensione.

Su 8095 pazienti ospedalizzati per SCA, 3425 (42.3%) sono stati dimessi con la prescrizione di clopidogrel, senza altri interventi aggiuntivi. In questa coorte di pazienti, durante il follow-up, 1568 soggetti, che non avevano avuto eventi avversi prima della sospensione, interrompevano la terapia con clopidogrel. Il follow-up medio era di 196 giorni. La mortalità da tutte le cause (n=155) o episodi di IMA (n=113) si sono verificati nel 17.1% dei pazienti (n=268), con il 60.8% dei casi (n=163) insorti entro 90 giorni, il 21.3% (n=53) tra 91 e 180 giorni ed il 9.7% (n=26) tra 181 e 270 giorni dalla sospensione del clopidrogel.
Dall'analisi multivariata, con aggiustamento dei risultati in funzione della durata del trattamento con clopidogrel, il primo intervallo di 90 giorni dall'interruzione del farmaco era associato ad un aumento del rischio, statisticamente significativo, di eventi avversi (IRR 1.98; IC 95% 1.46-2.69 vs l'intervallo 91-180 giorni). Il rischio di IMA risultava analogamente più elevato nei primi 90 giorni dall'interruzione della terapia (IRR, 2.39; IC 95% 1.50-3.82). In tale periodo, l'aumento del rischio risultava significativo indipendentemente dalla durata della terapia con clopidrogel (fino a 3 mesi, da 3 a 6 mesi, da 6 a 9 mesi, oltre 9 mesi).

Su 2805 pazienti ospedalizzati con SCA sottoposti a PCI, 2634 (93.9%) sono stati dimessi con prescrizione di clopidogrel. In questa coorte di pazienti, durante il follow-up, 1569 soggetti, che non avevano avuto eventi avversi prima della sospensione, interrompevano la terapia con clopidogrel. Il follow-up medio era di 203 giorni e la durata media del trattamento con clopidogrel è stata di 278 giorni. La mortalità da tutte le cause (n=68) o episodi di IMA (n=56) si sono verificati nel 7,9% dei pazienti (n=124); il 58,9% (n=73) degli eventi si è verificato entro 90 giorni, mentre il 23,4% (n=29) tra 91 e 180 giorni ed il 6,5% (n=8) tra 181 e 270 giorni dalla sospensione del farmaco. Dall'analisi multivariata, con aggiustamento dei risultati in funzione della durata del trattamento con clopidogrel, anche tra i pazienti con SCA sottoposti a PCI, il primo intervallo di 90 giorni dall'interruzione del farmaco era associato ad un aumento del rischio, statisticamente significativo, di eventi avversi (IRR 1.82; IC 95% 1.17-2.83 vs l'intervallo 91-180 giorni).

Lo studio risente di alcune limitazioni poiché si basa sull'utilizzo di database di dispensazione dei farmaci. Inoltre, i risultati dello studio, che sono stati ottenuti da una coorte costituita prevalentemente da veterani di sesso maschile, necessiterebbero di una verifica su altri sottogruppi della popolazione. Infine, nello studio non sono presenti dati sulle cause specifiche dei decessi o sugli eventi ischemici ricorrenti e sulle cause di interruzione della terapia con clopidogrel.

Gli autori concludono che i risultati del presente studio supportano la possibilità di un effetto rebound del clopidogrel. E' stato osservato, infatti, un aumento significativo del rischio di eventi avversi nei primi 90 giorni dall'interruzione della terapia con il farmaco sia nei pazienti con SCA trattati con PCI sia in quelli trattati solo farmacologicamente. La frequenza di eventi avversi in questo intervallo temporale risultava inoltre statisticamente più elevata rispetto ai pazienti che non avevano sospeso la terapia.
Sono necessarie comunque ulteriori analisi per determinare il meccanismo fisiopatologico di tale fenomeno e identificare eventuali strategie per ridurre gli eventi che si verificano subito dopo la sospensione del clopidogrel.

Fonte: JAMA 2008; 299: 532-9.

Dottoressa Paola Cutroneo

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Commento di Luca Puccetti

I risultati dello studio mostrano che nei primi novanta giorni dopo l'interruzione del clopidogrel in pazienti con CAD sia trattati con terapia medica che in quelli sottoposti a rivascolarizzazione si osserva un aumento dell'incidenza di IMA e della mortalità rispettivamente RR 1.98 (95% IC 1.46-2.69) e 1.82 (95% IC 1.17-2.83). Questo effetto rebound non è nuovo e può essere osservato anche con altri farmaci come l'ASA, solo che l'ASA non vine interrotta come avviene per il copidogrel. Questa strategia deriva dallo studio CURE ed attualmente le raccomandazioni sono di proseguire la doppia antiaggregazione per almeno 12 mesi in caso di rivascolarizzazione percutanea mediante angioplastica e posizionamento di stent ad eleuizione. Questop è dovuto alla liberazione da parte del midollo di piastrine altamente attive non più controbilanciate dal clopidogrel. Data che la durata del ciclo vitale piastrinico è di circa 14 giorni, occorrono strategia per minimizzare il rischio correlato al rebound. Possibili soluzioni sono:

un lento decalage del clopidogrel
un aumento della dose di ASA da scalare successivamente in modo graduale

ma queste ipotesi devono essere verificate.
esiste anche la possibilità che il venir meno del clopidogrel crei una selezione sfavorevole alla sopravvivenza dei pazienti con lesioni ateromasiche più gravi o con polimorfismi genetici protrombotici e dunque l'aumento degli eventi e della mortalità osservata nel primo trimestre dopo l'interruzione del clopidogrel potrebbe essere dovuta proprio al venir meno di un fattore protettivo nei pazienti a maggior rischio.