

CONTROVERSIA IN CARDIOLOGIA: CLOPIDOGREL O ACIDO ACETILSALICILICO NEL TRATTAMENTO DELLE SINDROMI CORONARICHE CRONICHE?

L. Gatto[◦], L. Scalia^{◦^}, F. G. Biccirè*[◦], F. Prati*^{◦•}*

*** Dipartimento Cardio-Toracico, Azienda Ospedaliera
San Giovanni-Addolorata, Roma.**

◦ Centro per la Lotta contro l'Infarto, Fondazione ONLUS, Roma.

^ Cardiologia, Ospedale Umberto I

Università degli Studi Enna Kore, Enna.

**• UniCamillus - Saint Camillus International University of
Health Sciences, Roma.**

Abstract

La prevenzione secondaria dei pazienti con sindrome coronarica cronica si basa sull'impiego a lungo termine di un singolo farmaco antiaggregante che tradizionalmente è rappresentato dall'acido acetilsalicilico alla luce dei risultati di studi e metanalisi che ne hanno dimostrato una chiara efficacia anti-ischemica a fronte di un accettabile aumento del rischio di sanguinamenti soprattutto intracranici e gastrointestinali. La disponibilità di farmaci come il clopidogrel, che inibisce l'attività piastrinica attraverso la via del recettore del P2Y12, ha messo in discussione questo paradigma, anche in considerazione del fatto che le evidenze scientifiche che supportano l'impiego dell'acido acetilsalicilico in prevenzione secondaria poggiano su studi datati e con qualche limite. Nel corso degli ultimi anni, trial randomizzati, hanno dimostrato come il clopidogrel presenti un profilo d'efficacia sovrapponibile a quello dell'acido acetilsalicilico ed un profilo di sicurezza talvolta anche migliore. Alla luce delle nuove evidenze è quindi lecito chiedersi se in questo scenario clinico l'acido acetilsalicilico debba ancora essere considerato il farmaco di scelta o se il clopidogrel possa rappresentare l'alternativa preferibile.

Introduzione

Nei pazienti con malattia Coronarica Aterosclerotica (CAD) sottoposti ad Angioplastica Coronarica Percutanea (PCI), le attuali Linee Guida raccomandano l'impiego di una Duplice Terapia Antiaggregante (DAPT) per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari per una durata di tempo variabile in funzione della presentazione clinica, del rischio emorragico e del rischio ischemico. Alla sospensione della DAPT ed in assenza di indicazione a terapia anti-

coagulante orale, le Linee Guida raccomandano di continuare un singolo antiaggregante e l'Acido Acetil Salicilico (ASA) al dosaggio di 75-100 mg/die rappresenta il trattamento di prima scelta ¹.

Recentemente, il ruolo di tale farmaco come pietra miliare nella prevenzione cardiovascolare secondaria nei pazienti con sindrome coronarica cronica, è stato oggetto di dibattito. Da una parte infatti, è stato dimostrato come il trattamento cronico con ASA si associ ad un incremento significativo dei sanguinamenti intracranici ed extracranici (soprattutto gastrointestinali); dall'altra bisogna riconoscere che gli studi a supporto del suo impiego sono stati condotti negli anni '70-'80, sono quindi risultati ormai datati e non è scontato che possano essere applicati alla pratica clinica odierna che si è arricchita di nuove armi di prevenzione secondaria.

Inoltre, la disponibilità di altri farmaci antiaggreganti come gli inibitori del recettore P2Y₁₂ che inibiscono l'attività piastrinica attraverso vie differenti da quella della ciclossigenasi inibita dall'ASA, offre la possibilità di strategie alternative nel trattamento a lungo termine dei pazienti con malattia coronarica. Il clopidogrel rappresenta il capostipite di questa classe di antiaggreganti e sono ormai numerose le evidenze emerse nel corso degli ultimi anni che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento cronico dei pazienti con CAD proponendolo come valida alternativa all'ASA ².

Le storiche metanalisi a supporto dell'impiego dell'Acido Acetil Salicilico

La maggioranza della comunità scientifica considera l'ASA il trattamento antiplastrinico di scelta nella prevenzione secondaria dei pazienti con CAD. Le evidenze a supporto di questo farmaco derivano da studi condotti negli anni '70 ed '80, che sono stati successivamente sintetizzati dalle differenti metanalisi degli Anti-Thrombotic Trialist (ATT) Collaboration ³⁻⁶.

La prima metanalisi ATT è stata pubblicata nel 1988 ed ha incluso 25 trial randomizzati per un totale di oltre 29.000 pazienti con storia di infarto miocardico, angina instabile, ictus ischemico o ischemia cerebrale transitoria. Il dato più interessante è stato che il trattamento antiaggregante (nella maggior parte degli studi ASA ad un dosaggio variabile da 300 a 1.500 mg/die), si associava ad una riduzione del 15% del rischio di morte vascolare e ad una riduzione del 30% del rischio di infarto ed ictus non fatali ³.

La seconda metanalisi ATT è stata pubblicata nel 1994 ed ha rappresentato lo sforzo di definire il ruolo dell'anti-aggregazione in diversi scenari clinici ed in pazienti con diversi profili di rischio. La metanalisi ha incluso 145 studi e nell'ambito dei 20.000 pazienti con storia di pregresso infarto miocardico sottoposti a terapia antiaggregante è stata documentata una riduzione del 4% del rischio assoluto di nuovi eventi cardiovascolari a due anni ($p < 0.001$). Anche in questo caso il farmaco più impiegato è stato l'ASA a dosaggio variabile tra 75 e 325 mg/die ⁴.

La terza metanalisi ATT è stata pubblicata nel 2002 e si è focalizzata su dosaggi di ASA ridotti (75-150 mg/die) concludendo ancora una volta che il farmaco si associava ad una riduzione significativa degli eventi vascolari e tale beneficio era di gran lunga superiore all'aumentato rischio di sanguinamenti ⁵.

La quarta metanalisi è stata invece pubblicata sul Lancet nel 2009 e rac-

chiude i principali studi in cui l'ASA è stata impiegata in prevenzione primaria e secondaria. In merito al secondo scenario sono stati inclusi 16 trial per un totale di oltre 17.000 pazienti classificati come ad alto rischio. Il trattamento con ASA ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di un evento vascolare considerato serio (6.7% vs 8.2% per anno, $p < 0.0001$), degli ictus complessivi (2.08% vs 2.54% per anno, $p = 0.002$) e degli eventi coronarici (4.3% vs 5.3% per anno, $p < 0.0001$). L'altra faccia della medaglia è stato un aspettato aumento del rischio di sanguinamenti maggiori, di circa due volte e mezzo, ma senza un incremento significativo delle emorragie intracraniche ⁶.

Il dato incontrovertibile che emerge da queste metanalisi, che hanno fatto la storia della cardiologia, è che nei pazienti con CAD l'impiego dell'ASA riduce gli eventi ischemici, a fronte di un accettabile aumento del rischio emorragico. Occorre tuttavia sottolineare come gli studi inseriti in queste metanalisi presentino alcuni grossi limiti che potrebbero limitarne l'applicazione nella cardiologia contemporanea: si tratta prevalentemente di pazienti giovani (età media in genere inferiore ai 70 anni), di sesso maschile, che sono stati trattati con dosaggi di ASA differenti ed in genere superiori a quello normalmente impiegato. Il limite probabilmente più grosso è rappresentato dal fatto che le strategie di prevenzione secondaria di 50 anni fa non sono in nessun modo paragonabili a quelle attuali, che si avvalgono di categorie farmacologiche differenti, basti semplicemente pensare agli enormi progressi portati avanti nel campo del trattamento delle dislipidemie con il raggiungimento di target di LDL sempre più ambiziosi. A questo punto è quindi lecito chiedersi se il beneficio documentato sia legato al farmaco di per sé o più generalmente all'impiego di un farmaco antiaggregante in monoterapia.

Gli studi a supporto del Clopidogrel

Il CAPRIE (randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) è stato uno dei primi studi randomizzati di confronto tra clopidogrel ed ASA. Il trial ha arruolato oltre 19.000 pazienti con aterosclerosi conclamata, definita come la presenza di un recente ictus ischemico, di un infarto miocardico avvenuto da poco o di Arteriopatia Periferica Sintomatica (PAD), randomizzati a clopidogrel 75 mg/die o ASA 325 mg/die. L'endpoint primario di efficacia è stato il composito di morte vascolare, infarto miocardico ed ictus ischemico. Ad un follow-up medio di poco inferiore ai due anni, il trattamento con clopidogrel riduceva il rischio relativo dell'endpoint primario dell'8.7% rispetto all'ASA (Intervallo di Confidenza [IC] 95% 0.3-16.5; $p = 0.043$). Tale beneficio si realizzava in presenza di un rischio di sanguinamento intracranico simile tra i due gruppi (0.33% vs 0.47%) ed un rischio di sanguinamenti gastrointestinali a favore di clopidogrel (0.52% vs 0.72%). La numerosità e l'eterogeneità della popolazione dello studio hanno permesso un'analisi per sottogruppi, che ha tuttavia documentato un effetto favorevole di ASA nei pazienti con storia di pregresso infarto miocardico, con una riduzione del rischio relativo di eventi del 3.7%; al contrario il clopidogrel si mostrava vincente nei pazienti con stroke ischemico e soprattutto in quelli con PAD, con una riduzione relativa del rischio di eventi rispettivamente del 7.3% e del 23.8% ⁷. È proprio alla luce di tali risultati che successivamente le

Linee Guida Europee e Canadesi hanno suggerito il clopidogrel e non l'ASA come farmaco di scelta nei pazienti con PAD⁸⁻⁹.

Più di recente, lo studio HOST-EXAM (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis–Extended Antiplatelet Monotherapy) ha randomizzato 5.438 pazienti con storia di pregressa PCI ad una monoterapia con clopidogrel o ASA. Ad un follow-up di 24 mesi, l'endpoint primario di morte, infarto miocardico, ictus, re-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e sanguinamenti maggiori BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 3 era significativamente ridotto nel gruppo clopidogrel rispetto al gruppo ASA, con una riduzione relativa del rischio del 27% (Hazard Ratio [HR] 0.73; IC 95% 0.59-0.90; $p=0.0035$). L'endpoint primario si è infatti verificato in 152 pazienti (5.7%) del gruppo clopidogrel ed in 207 pazienti (7.7%) del gruppo ASA con una riduzione assoluta del rischio di eventi del 2% (95% CI 0.6-3.3) ed un "Number Needed to Treat" (NNT) pari a 51. Per quanto riguarda gli endpoint secondari: l'incidenza di morte per tutte le cause (1.9% vs 1.3%, $p=0.101$), morte cardiaca (0.7% vs 0.5% $p=0.374$) ed infarto miocardico non fatale (0.7% vs 1.0%, $p=0.150$) è stata sovrapponibile tra i due bracci dello studio. Al contrario l'incidenza di ictus (0.7% vs 1.6%, $p=0.002$), di re-ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta (2.5% vs 4.1%, $p=0.001$) e di sanguinamenti maggiori (1.2% vs 2.0%, $p=0.035$) è stata significativamente più bassa nei pazienti trattati con clopidogrel. L'endpoint secondario composito ischemico di morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, ictus, re-ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta e trombosi di stent definita e/o probabile si è verificato in 99 soggetti (3.7%) trattati con clopidogrel ed in 146 soggetti (5.5%) trattati con ASA (HR 0.68 [95% CI 0.52-0.87]; $p=0.0028$), con una riduzione assoluta del rischio dell'1.7% (95% CI 0.6-2.8) ed un NNT di 59. I sanguinamenti si sono verificati in 61 (2.3%) pazienti trattati con clopidogrel ed in 87 (3.3%) pazienti trattati con ASA (HR 0.70 [0.51-0.98]; $p=0.036$), con una riduzione assoluta del rischio dello 0.9% (0.0-1.8) ed un NNT di 111. Anche le complicanze gastro-intestinali minori (epigastralgia, dispepsia, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, costipazione) sono state documentate prevalentemente nel gruppo ASA (11.9% vs 10.2%, $p=0.048$). L'effetto benefico del clopidogrel sulla riduzione degli eventi ischemici ed emorragici si è mantenuto in tutti i sottogruppi analizzati: età > 0 o < 65 anni, pregressa sindrome coronarica acuta, diabete mellito, insufficienza renale, malattia coronarica multivasale, concomitante uso di inibitori di pompa protonica¹⁰.

Alla luce dei risultati dell'HOST EXAM siamo veramente pronti a rinunciare alla cara vecchia ASA anche in prevenzione secondaria? Sicuramente il grande merito di questo studio risiede nel fatto di essere stato il primo randomizzato a mettere a confronto le due monoterapie dimostrando l'efficacia e la sicurezza del clopidogrel in una popolazione di pazienti post-PCI che possiamo definire "moderna", perché trattati con stent medicati di ultima generazione e con statine ad alta efficacia. I risultati dell'endpoint primario si rafforzano alla luce dei risultati dell'endpoint secondario e se si considera che le curve di Kaplan-Meier iniziano, ma soprattutto continuano a divergere, a partire dal nono mese, suggerendo, quindi, un'efficacia sostenuta e prolungata della monoterapia con clopidogrel. Questo trial presenta, tuttavia, alcuni grossi limiti: il disegno dello studio, aperto e non in cieco; il fatto che sia stato condotto soltanto in una popolazione Sudcoreana e pertanto i risultati non possono

essere generalizzati ad altre etnie ed inoltre la durata del follow-up, che inizialmente era di soli due anni.

È proprio per superare quest'ultimo aspetto che il periodo di osservazione dei pazienti è stato prolungato e sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio HOST-EXAM Extended. Ad un follow-up di 5.8 anni, si conferma come l'endpoint primario sia consistentemente ridotto con il clopidogrel rispetto all'ASA (12.8% vs 16.9%; HR 0.74, CI 95% 0.63-0.86; $p < 0.001$), con una riduzione anche dell'endpoint secondario trombotico (7.9% vs 11.9%; HR 0.66 CI 95% 0.55-0.79; $P < 0.001$) e dell'endpoint secondario dei sanguinamenti (4.5% vs 6.1%; HR 0.74 CI 95% 0.57-0.94; $P = 0.016$), senza differenze in merito alla mortalità per tutte le cause (6.2% vs 6.0%; HR 1.04 CI 95% 0.82-1.31; $P = 0.742$). Inoltre, nello studio con follow-up prolungato una più elevata percentuale di pazienti ha interrotto la terapia con ASA, suggerendo, quindi, una maggiore compliance terapeutica nei confronti del clopidogrel ¹¹.

La metanalisi PANTHER

Gragnano e coll. hanno recentemente pubblicato i risultati della metanalisi PANTHER (P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy as Secondary Prevention in Patients With Coronary Artery Disease: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials). Si tratta di una metanalisi "individual patient data", cioè ottenuta con i dati dei singoli pazienti arruolati nei trial analizzati che hanno confrontato la monoterapia con ASA verso quella con inibitori del recettore P2Y12 nella prevenzione secondaria dei pazienti con CAD. L'endpoint primario è stato il composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus; gli endpoint secondari chiave sono invece stati i sanguinamenti maggiori (tipo 3 o 5 secondo la classificazione BARC) ed il beneficio clinico netto (NACE). Gli altri endpoint secondari hanno incluso le singole componenti dell'endpoint primario e poi la morte per tutte le cause, la trombosi di stent definita e/o probabile, l'ictus ischemico ed emorragico, qualsiasi tipo di sanguinamento ed i sanguinamenti gastrointestinali. Sette trial clinici randomizzati sono stati considerati eleggibili per essere inclusi nella metanalisi, ma per ogni studio diversi pazienti sono stati esclusi perché ritenuti non idonei. Alla fine la popolazione PANTHER ha compreso un totale di 24.325 pazienti, 12.147 assegnati al gruppo ASA e 12.178 assegnati al gruppo inibitori del recettore P2Y12 (clopidogrel 62% e ticagrelor 38%). La durata media del trattamento è stata 557 giorni. I due gruppi sono risultati ben bilanciati nelle principali caratteristiche cliniche, l'età media è stata di 64 anni, con il 22% di donne ed il 25% di diabetici. In circa il 60% dei casi i soggetti riportavano una storia di sindrome coronarica acuta, mentre nel 40% dei casi riferivano una sindrome coronarica cronica. Per quanto riguarda i risultati di efficacia, gli Autori della metanalisi hanno concluso che la monoterapia con inibitori del recettore P2Y12 rispetto a quella con ASA si associa ad un minor rischio di eventi compresi nell'endpoint primario (HR 0.88; 95% CI: 0.79-0.97; $P = 0.012$) con un NNT di 121 a due anni. Il rischio di sanguinamenti maggiori è risultato sovrapponibile tra i due gruppi (HR 0.87; 95% CI: 0.70-1.09; $P = 0.23$). Anche il NACE è stato ridotto dalla singola terapia con inibitori P2Y12 (HR 0.89; 95% CI: 0.81-0.98; $P = 0.020$). In merito, invece, agli end-

point secondari il rischio di infarto miocardico è risultato significativamente inferiore con la monoterapia con inibitori del recettore P2Y12 rispetto alla monoterapia con ASA (HR 0.77; 95% CI: 0.66-0.90; $P<0.001$), con un NNT di 136; per l'ictus è stato individuato un trend che non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0.84; 95% CI: 0.70-1.02; $P=0.076$), mentre non è stata riscontrata nessuna differenza nella mortalità cardiovascolare e nella mortalità per tutte le cause. Inoltre, il rischio di sanguinamenti gastro-intestinali, di trombosi di stent definita e probabile e di ictus emorragico è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con inibitori del P2Y12 rispetto a quelli trattati con ASA. Il risultato della trombosi dello stent, come giustamente sottolineano gli Autori nella discussione del lavoro, potrebbe in qualche modo essere legato al fatto che più di un terzo dei pazienti del gruppo inibitore del recettore P2Y12 è stato trattato con un farmaco più potente come il ticagrelor. In ogni caso i risultati generali sono stati confermati in tutti i sottogruppi prespecificati, incluso il tipo di inibitore del P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor). Gli Autori della metanalisi hanno quindi concluso che in base ai risultati raggiunti, la monoterapia a lungo termine con inibitori del recettore P2Y12 potrebbe essere preferibile a quella con ASA nella prevenzione secondaria dei pazienti con CAD ¹².

Cosa ci dicono le Linee Guida?

Durante l'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia sono state rilasciate le Linee Guida aggiornate sul trattamento delle sindromi coronariche acute che hanno affrontato anche il controverso argomento della terapia antiaggregante in cronico. Nonostante i risultati della metanalisi PANTHER fossero già stati resi noti, gli Autori delle Linee Guida continuano ad indicare l'ASA come farmaco antiaggregante da usare come prima scelta in monoterapia per la prevenzione secondaria nei pazienti con CAD e senza indicazione al trattamento anticoagulante (classe I, livello di evidenza A). La terapia con inibitori del recettore del P2Y12 può essere considerata un'alternativa all'ASA, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti come quelli con aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, ma la classe di raccomandazione rimane IIB, livello di evidenza A ¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2023; 44:3720-3826
- 2) Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021; 373:1332
- 3) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296:320-331
- 4) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106

- 5) *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86
- 6) *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60
- 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) *Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al.* 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2018; 39:763-816
- 9) *Abramson BL, Al-Omran M, Anand SS, et al.* Canadian Cardiovascular Society 2022 guidelines for peripheral arterial disease. *Can J Cardiol* 2022; 38:560-587
- 10) *Koo BK, Kang J, Park KW, 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) *Kang J, Park KW, Lee H, et al.* Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM Extended Study. *Circulation* 2023; 147:108-17
- 12) *Gagnano F, Cao D, Pirondini L, et al.* P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82:89-105

