



## Clopidogrel nella fibrillazione atriale

**Data** 02 aprile 2009  
**Categoria** cardiovascolare

L'associazione ASA + clopidogrel in pazienti con fibrillazione atriale non trattabile con warfarin riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (soprattutto l'ictus) a prezzo di un maggior rischio emorragico.

Lo studio ACTIVE è stato disegnato partendo dalla constatazione che il warfarin, per molti pazienti con fibrillazione atriale, può non essere prescrivibile per una serie di motivi, per cui si opta per l'ASA. Sono stati quindi reclutati 7.554 pazienti con fibrillazione atriale nei quali non era opportuna la somministrazione di warfarin. I partecipanti sono stati randomizzati ad ASA (75-100 mg/die) e placebo oppure ASA associato a clopidogrel (75 mg/die). L'end-point primario era un esito composto da stroke, infarto miocardico, embolismo sistemico non interessante il sistema nervoso centrale e decessi da cause cardiovascolari. Tale end-point, dopo un follow-up medio di 3,6 anni, si è verificato in 832 pazienti del gruppo clopidogrel (6,8% all'anno) e in 924 pazienti del gruppo controllo (7,6% all'anno). Il rischio relativo (RR) era di 0,89 a favore del clopidogrel (0,81-0,98;  $p = 0,01$ ). Questa differenza era soprattutto dovuta ad una riduzione del rischio di ictus (2,4% all'anno vs 3,3% all'anno a favore del clopidogrel; RR = 0,72; 0,62-0,83;  $p < 0,0001$ ). Non si sono notate differenze per l'infarto miocardico (RR 0,78; 0,59-1,03;  $p = 0,08$ ), per l'embolismo sistemico non interessante il sistema nervoso centrale, per i decessi totali e quelli cardiovascolari. Sanguinamenti maggiori si sono osservati in 252 pazienti del gruppo clopidogrel (2,0% all'anno) e in 162 del gruppo controllo (1,3% all'anno) (RR 1,57; 1,29-1,92;  $p < 0,001$ ). Gli autori concludono che l'associazione ASA + clopidogrel in pazienti con fibrillazione atriale non trattabile con warfarin riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (soprattutto l'ictus) a prezzo di un maggior rischio emorragico.

### Fonte:

Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation  
The ACTIVE Investigators. N Engl J Med 2009 May 14; 360:2066-2078.

### Commento di Renato Rossi

I risultati dello studio ACTIVE non erano scontati. Basterebbe ricordare un altro RCT, il CHARISMA, in cui furono arruolati 15.603 pazienti affetti da patologie cardiovascolari evidenti oppure che presentavano numerosi fattori di rischio cardiovascolare, randomizzati a clopidogrel (75 mg/die) + aspirina (75-162 mg/die) oppure aspirina + placebo. Il follow-up medio fu di 28 mesi mentre l'end-point primario era composto da infarto miocardico, ictus o decesso da causa cardiovascolare.

Tale esito si verificò nel 6,8% del gruppo clopidogrel + asa e nel 7,3% del gruppo asa (RR 0,93; IC95% 0,83-1,05;  $P = 0,22$ ). Come si vede l'outcome primario del CHARISMA era quasi sovrapponibile a quello dell'ACTIVE. In quest'ultimo però l'associazione clopidogrel + ASA è riuscita a ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al solo ASA, soprattutto grazie ad una diminuzione dell'ictus. Tuttavia, come c'era da aspettarsi, questi benefici devono scontare un aumento del rischio emorragico. A questo punto è necessario quindi fare un bilancio dei benefici e dei rischi della duplice antiaggregazione.

Stando ai risultati per ogni anno di trattamento l'utilità del clopidogrel non sembra eclatante: per l'ictus si ha un NNT di 111, mentre per gli eventi emorragici si ha un NNH di 142.

Tuttavia va considerato che il trattamento di questi pazienti è di tipo cronico, quindi i benefici e i rischi aumentano con il passare degli anni. Nel corso dello studio si sono registrati 296 stroke nei 3772 pazienti trattati con ASA + clopidogrel (rischio assoluto 7,84%) e 408 nei 3782 trattati con ASA (rischio assoluto 10,78%). La riduzione del rischio assoluto ottenuta con l'aggiunta del clopidogrel è stata di 2,94%: detto in altri termini basta trattare 34 pazienti per avere un ictus in meno ogni 3,6 anni.

D'altro canto si sono registrate 251 emorragie gravi (di cui 42 fatali) nel gruppo clopidogrel (rischio assoluto 6,65%) e 162 (di cui 27 fatali) nel gruppo di controllo (rischio assoluto 4,28%). In questo caso il trattamento combinato comporta un aumento del rischio assoluto di sanguinamenti gravi del 2,37%: ogni 42 pazienti trattati si avrà un evento emorragico in più.

Avendo in mano queste cifre, ricavabili dalla consultazione delle tabelle dello studio originale, è possibile calcolare un parametro noto come LLH (Likelihood of being Helped or Harmed) che esprime matematicamente la probabilità di ricevere un beneficio od un danno da un determinato trattamento. Il parametro si ricava dividendo NNH per NNT: se si ottiene un numero superiore ad 1 il trattamento è più utile che dannoso, mentre per valori inferiori ad 1 il trattamento comporta più rischi che benefici.

Nel caso dell'ACTIVE si ottiene un LLH di 1,23. Pertanto il rapporto rischi/benefici è favorevole al clopidogrel.

Gli autori hanno effettuato anche delle analisi per sottogruppi, sia per quanto riguarda l'esito primario nel suo complesso sia per lo stroke. E' noto che le analisi per sottogruppi vanno sempre interpretate con cautela, tuttavia il loro esame rivela alcuni dati interessanti. Per esempio, per quanto riguarda l'ictus i benefici del clopidogrel non erano



statisticamente significativi nei pazienti con meno di 65 anni, in quelli non ipertesi, con cardiopatia ischemica, nei diabetici e nei casi di fibrillazione atriale persistente o parossistica. Questi risultati dovrebbero essere confermati da studi ad hoc, per cui non sappiamo se in alcuni particolari pazienti appartenenti a questi sottogruppi il clopidogrel possa rivelarsi utile.

Un altro aspetto da considerare è la terapia con inibitori di pompa protonica che spesso vengono usati per la gastroprotezione nei pazienti trattati cronicamente con ASA. Dati recenti fanno supporre che i PPI (o almeno la maggior parte di essi) possa ridurre l'efficacia antitrombotica del clopidogrel. Purtroppo gli autori dell'ACTIVE non riferiscono sull'uso concomitante di PPI.

Tutto questo potrebbe comportare dei riflessi importanti sulla trasferibilità dei risultati dell'ACTIVE nel mondo reale.

Come concludere? Il warfarin rimane il farmaco di prima scelta nei pazienti con fibrillazione atriale. Quando l'anticoagulante non possa essere usato per l'esistenza di controindicazioni, per intolleranza oppure per inaffidabilità del paziente, la terapia con l'associazione ASA + clopidogrel potrebbe essere preferibile al solo ASA. Il paziente deve però essere informato che ad una riduzione del rischio di ictus si accompagna un aumento degli eventi emorragici gravi/fatali, pur se il profilo di beneficio/rischio rimane comunque favorevole all'associazione. E' un po' come dire al paziente: decidi quale end-point per te è più importante, poi si sceglierà la terapia. Comunque per spiegare in termini comprensibili i risultati dello studio ACTIVE ai pazienti si può dire quanto segue, come hanno suggerito gli autori presentando il loro lavoro ad Orlando, al Meeting 2009 dell'American College of Cardiology: trattando per circa 3 anni 1000 soggetti con l'associazione si evitano 28 ictus (dei quali 17 sarebbero fatali o disabilitanti) scontando in più 20 emorragie gravi non cerebrali (delle quali 3 sarebbero fatali).

Sarà interessante infine vedere se e quando le linee guida sul trattamento della fibrillazione atriale saranno modificate dopo la pubblicazione dell'ACTIVE.

## Referenze

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2355>
2. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4526>
3. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4457>