



Dall'American Heart Association

Studio CREDO: risultati ad un anno

Chicago, IL – I risultati dello studio CREDO confermano che la terapia a lungo termine con clopidogrel and aspirina riduce in maniera significativa il rischio di eventi avversi ischemici dopo procedure interventistiche percutanee elettive. Sebbene i benefici ottenuti con un carico di clopidogrel somministrato 3 ore prima della procedura non sono statisticamente significativi, dall'analisi dei dati emerge che potrebbe valere la pena somministrare la stessa dose almeno 6 ore prima.

Sono stati presentati i dati dello studio al Congresso 2002 dell'American Heart Association; gli stessi sono stati pubblicati il 20 Novembre sull'ultimo numero del *Journal of the American Medical Association*.

Il Dr Steven R Steinhubl (University of North Carolina, Chapel Hill) ha affermato: "Lo studio CREDO è il primo trial randomizzato che ha dimostrato i benefici della doppia terapia antiaggregante con clopidogrel e aspirina a lungo termine in pazienti sottoposti elettivamente a rivascolarizzazione miocardica percutanea". I risultati del trial vanno ad aggiungersi al numero crescente di evidenze che supportano l'importanza della protezione antiaggregante a lungo termine con clopidogrel e aspirina – già sottolineata nelle recenti linee guida alla luce dello studio CURE – e permettono di estendere i benefici a una popolazione di pazienti più stabili.

Durante la conferenza stampa Steinhubl ha detto: "Noi crediamo che le implicazioni cliniche di tale scoperta siano enormi. Se i risultati del trial fossero applicati al milione e mezzo di pazienti di tutto il mondo che, secondo le previsioni, nel 2002 saranno sottoposti a un intervento di rivascolarizzazione percutanea in elezione, potremmo evitare a più di 50 000 di essi di avere un infarto, uno stroke o, addirittura, di morire."

Rischi a lungo termine della terapia protratta

Noi sappiamo, ha aggiunto Steinhubl, alla luce dei dati dello studio EPIC, che il rischio di eventi avversi post-procedurali è elevato e rimane tale per tutta la vita del paziente. Attualmente, la terapia di prevenzione standard è

l'aspirina.

Lo studio CURE, che ha arruolato pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, è stato il primo a dimostrare che l'associazione di aspirina e clopidogrel è in grado di ridurre gli eventi trombotici a lungo termine. Ha aggiunto, inoltre: "La cosa importante è che il sottogruppo dei pazienti arruolati nel CURE e sottoposti a PCI (PCI-CURE) si giova egualmente della terapia protratta con clopidogrel e aspirina".

Lo scopo dello studio CREDO, inoltre, è stato quello di definire la durata ottimale della terapia antiaggregante, sia prima che dopo un intercento di PTCA elettiva. Furono arruolati sia i pazienti già programmati per effettuare PCI, sia quelli che alla presentazione sembravano avere una elevata

CREDO: 1-year clinical outcomes with clopidogrel vs placebo

Outcome	Clopidogrel	Placebo	RRR (95% CI)
Death, MI, stroke, overall	89 (8.5%)	122 (11.5%)	26.9 (3.9-44.4)*
Death, MI, stroke at 28 days	5.5%	6.9%	19.7 (-13.3-43.1)
Death, MI, stroke from day 29 to 1 year	2.9%	4.6%	37.4 (1.8-60.1)**

* p=0.02, **p=0.04

Steinhubl SR et al. American Heart Association Scientific Sessions 2002. JAMA 2002; 288:2411-20

the heart.org

probabilità di dover effettuare l'esame in 99 centri del Nord America tra il mese di Giugno 1999 a il mese di Aprile 2001.

2116 pazienti furono randomizzati ad assumere placebo o 300 mg di clopidogrel da 3 a 24 ore prima della procedura in aggiunta a una dose variabile da 81 a 325 mg/die di aspirina. Dopo la procedura tutti i pazienti hanno assunto aspirina e clopidogrel per 28 giorni, al termine dei quali, coloro i quali avevano ricevuto la dose di carico di clopidogrel pre-procedurale, continuavano ad assumere 75 mg/die del farmaco per altri 12 mesi; chi, invece aveva assunto placebo prima della procedura, continuava ad assumerlo per lo stesso periodo. Per tutta la durata dello studio a tutti i pazienti fu somministrata l'aspirina.

Furono considerati come endpoints primari l'insieme di morte, infarto miocardico, o stroke nella popolazione "intent-to-treat" e l'incidenza a 28 giorni di morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione urgente del vaso trattato nella popolazione "per-protocol".

I risultati a 28 giorni furono presentati in anteprima, a Settembre, al congresso Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2002.

Nei pazienti pretrattati con clopidogrel si è ottenuti una riduzione relativa del 18.5% (non significativa) dell'incidenza degli end points compositi, sebbene tale riduzione non fosse presente in pazienti pretrattati meno di 6 ore prima rispetto alla procedura. Analizzando solo coloro che erano stati pretrattati almeno 6 ore prima della procedura, la percentuale di riduzione degli eventi era del 38.6% (da 9.4% a 5.8% (p=0.05)).

Significativa riduzione del rischio

Il follow up ad un anno ha dimostrato che il trattamento protratto con clopidogrel e aspirina

riduce in maniera significativa (26.9%) il rischio di morte, infarto miocardico e stroke, con una riduzione assoluta del rischio del 3%, secondo quanto sostenuto dal Dr. Steinhubl. Fino al 28° giorno non c'era alcuna differenza significativa nell'incidenza di eventi tra i due gruppi, ma la riduzione degli end points compositi nel gruppo trattato, diventava pregnante dal 29° giorno a 1 anno dopo la procedura. (Fig. 1 and 2).

Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti quando venivano analizzati i diversi sottogruppi in base al sesso, alla presenza o meno di sindrome coronarica acuta, di diabete, o all'uso di inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa durante la procedura. Il trattamento non sembra influenzare la necessità di effettuare rivascolarizzazione del vaso sottoposto a PTCA o qualunque altro tipo di rivascolarizzazione oltre il follow up.

Nel gruppo di pazienti trattati con clopidogrel per 1 anno si è assistito ad un lieve incremento dei sanguinamenti maggiori (definiti in base ai criteri TIMI) che avevano una frequenza di 8.8% vs 6.7% nel gruppo di controllo (p=0.07). "È importante sottolineare che tutti i sanguinamenti maggiori erano


associati a una procedura invasiva, nella maggior parte dei casi un bypass aorto-coronarico e che, più della metà dei pazienti sottoposti a CABG nello studio CREDO avevano esperienza di un sanguinamento maggiore, sia nel gruppo controllo che in quello trattato" ha affermato Steinhubl. Ha, inoltre, aggiunto che tra i due gruppi non c'è alcuna differenza in merito alla incidenza di sanguinamenti minori.

Hanno portato a termine il protocollo il 63% dei pazienti trattati con clopidogrel e il 61% dei pazienti assegnati al gruppo controllo. Le cause più comuni di sospensione del farmaco in studio furono la scelta del paziente e la segnalazione di un evento avverso, nella maggior parte dei casi non precedentemente descritto nè con l'aspirina, nè con il clopidogrel.

Steinhubl ha dimostrato il suo disappunto per questo bassa compliance: "Tu hai mantenuto veramente alto l'entusiasmo dei pazienti e dei medici nei diversi centri dello studio e hai detto quanto importante fosse questo aspetto". Purtroppo i risultati implicano che se tutti i partecipanti avessero aderito allo studio fino alla fine i benefici della terapia con clopidogrel sarebbero stati maggiori, tanto che attualmente si può approssimare una sottostima

CREDO: Individual components of the combined end point

Outcome	Clopidogrel No. (%)	Placebo No. (%)	RRR (95% CI)
Death	18 (1.7)	24 (2.3)	24.6 (38.9-59.1)
MI	70 (6.7)	89 (8.4)	20.8 (-8.4-42.1)
Stroke	9 (0.9)	10 (0.9)	10.0 (-21.3-24.0)

Steinhubl SR et al. American Heart Association Scientific Sessions 2002. JAMA 2002; 288:2411-20 

del 27% dei risultati.

Problemi aperti

Steinhubl ha asserito che il meccanismo attraverso il quale il clopidogrel riesce a determinare tali benefici è ancora oggetto di discussione. Ovviamente, ha aggiunto, la doppia protezione con aspirina e clopidogrel previene, non solo l'aggregazione, ma anche l'attivazione delle piastrine. "Io ritengo che le piastrine siano cellule pro-infiammatorie sottovalutate e che se ne preveniamo l'attivazione in modo aggressivo, preveniamo anche l'infiammazione ad esse associata."

Se il solo meccanismo fosse la prevenzione dell'aggregazione piastrinica, probabilmente questa potrebbe essere superata dall'aggiunta di un inibitore del recettore glicoproteico IIb/IIIa, infatti proprio coloro che vengono trattati con tale farmaco traggono i maggiori benefici, ha sostenuto.

Alcuni dati preliminari suggeriscono che i pazienti con elevati livelli di proteina C reattiva traggono beneficio dalla terapia con clopidogrel; altri studi suggeriscono che l'associazione di aspirina e clopidogrel riduce i markers infiammatori come la PCR e i ligandi di CD-40.

Ulteriori trials, attualmente in corso, potranno fornire risposte ai problemi lasciati in sospeso dallo studio CREDO. Lo studio ISAR-REACT sta studiando pazienti pretrattati con 600 mg di clopidogrel che vengono randomizzati a ricevere o abciximab o placebo per scoprire se coloro che sono già stati adeguatamente pretrattati con clopidogrel possono trarre un vantaggio aggiuntivo dagli inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa.

Lo studio CHARISMA sta valutando gli effetti della terapia prolungata con clopidogrel and

aspirina ad un follow-up di 42 mesi in 15 200 pazienti stabili ad alto rischio.

Il rischio di eventi trombotici a lungo termine, anche per tutta la vita, ha detto, non è influenzato tanto dagli interventi, quanto dalla predisposizione individuale all'aterosclerosi e dalla sua stabilità. Perciò, ha affermato, "Noi riteniamo che la terapia protratta con clopidogrel e aspirina possa avere grandi benefici".

Cambiamento degli standard terapeutici

È stato invitato a discutere dello studio CREDO il Dr Valentin Fuster (Mount Sinai Medical School, New York): "Sono sicuro che i benefici osservati con la terapia combinata clopidogrel + aspirina avranno un forte impatto sul modo di trattare la malattia coronarica in qualunque fase". L'uso protratto di clopidogrel e aspirina probabilmente diventerà la terapia standard per almeno 1 anno dopo interventi percutanei, così come sarà usata anche in pazienti che non dovranno essere sottoposti a PCI.

Attualmente non abbiamo alcun dato circa l'uso della terapia combinata per un periodo maggiore a un anno, ha fatto notare Fuster. "Forse questa possibilità potrebbe essere testata o considerata, soprattutto in pazienti con patologie coronariche ad alto rischio di eventi vascolari e a basso rischio di sanguinamento. "

Tuttavia, ha aggiunto: "Io voglio enfatizzare il problema dei sanguinamenti, sia a breve che a lungo termine: bisogna essere molto, molto cauti nei pazienti che potrebbero essere predistosti a tale complicità e soprattutto in coloro che, al momento della procedura, hanno una alta probabilità di dover ricorrere alla chirurgia"

Inoltre, basandoci sui recenti dati a lungo termine fornitici dallo studio ASPECT2 e dal WARIS II e

sull'elevato costo del clopidogrel, si ritiene opportuno programmare con urgenza studi che comparino il clopidogrel e l'aspirina con altri anticoagulanti.

Probabilmente la somministrazione di un carico di 600 mg di clopidogrel prima della procedura diventerà lo standard terapeutico per questi pazienti, nei quali, forse, si testeranno anche dosi di carico più elevate. Tuttavia, ha detto Fuster, alla luce dei dati del PCI-CURE prima e del CREDO ora, è opportuno non somministrare il clopidogrel prima della procedura in tutti i pazienti che hanno un elevato rischio di sanguinamento entro 5 giorni.