

Clopidogrel o aspirina come terapia antiaggregante a lungo termine dopo angioplastica coronarica? Nuovi orizzonti dallo studio HOST-EXAM

Sono stati recentemente presentati al congresso 2021 dell'*American College of Cardiology*, e contestualmente pubblicati sulla prestigiosa rivista *The Lancet*, i risultati dello studio HOST-EXAM che ha confrontato efficacia e sicurezza di una strategia di singola antiaggregazione piastrinica di mantenimento a lungo termine con clopidogrel rispetto alla sola aspirina, attualmente indicata come gold standard dalle linee guida internazionali, in pazienti precedentemente sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI).

Il trial ha coinvolto 37 centri sudcoreani, che hanno arruolato pazienti già in duplice terapia antiaggregante (DAPT) per 6-18 mesi a seguito di angioplastica coronarica con impianto di stent medicato, senza ulteriori eventi ischemici o emorragici. 5438 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 e con disegno open-label a ricevere monoterapia con clopidogrel 75 mg (2710 [49.8%]) o aspirina 100 mg (2728 [50.2%]) per 24 mesi. L'età media era di 63.5 anni, quasi il 40% dei pazienti era stata precedentemente sottoposta a PCI per infarto miocardico (17% per STEMI), il 18% dei pazienti aveva una coronaropatia trivasale e il 5% una patologia del tronco comune della coronaria sinistra. I due gruppi di trattamento erano simili in termini di caratteristiche basali demografiche, cliniche e procedurali, e non vi erano differenze nelle terapie farmacologiche cardiovascolari assunte.

L'endpoint primario di beneficio clinico netto, un composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico non-fatale, ictus, ricovero per sindrome coronarica acuta, e sanguinamenti maggiori (secondo la classificazione BARC, tipo 3 o maggiore), si è verificato in una percentuale significativamente minore di pazienti del gruppo clopidogrel (n=152, 5.7%) rispetto a quelli del gruppo aspirina (n=207, 7.7%) (*Hazard Ratio* [HR] 0.73, 95% CI 0.59–0.90; p=0.0035, *number needed to treat* [NNT]=51). L'endpoint secondario "trombotico" costituito da un composito di morte cardiaca, infarto miocardico non-fatale, ictus, ricovero per sindrome coronarica acuta, e trombosi intrastent, si è verificato nel 3.7% dei pazienti del gruppo clopidogrel e nel 5.5% del gruppo aspirina (HR 0.68; 95% CI 0.52-0.87, NNT=59).

L'incidenza di morte per tutte le cause si è dimostrata però numericamente più frequente nel gruppo clopidogrel (n=51), pur non raggiungendo formalmente la significatività statistica rispetto al gruppo aspirina (n=36) (1.9% vs 1.3%; P = 0.10). Questo dato, apparentemente paradossale visto il vantaggio osservato con clopidogrel in termini di beneficio clinico netto, sarebbe secondo gli autori attribuibile ad un effetto del caso. E' stato anche evidenziato un eccesso di morti per cancro nel gruppo clopidogrel, probabilmente dovuto ad una casuale maggior randomizzazione nel gruppo clopidogrel di pazienti neoplastici. Non è altresì escludibile un effetto protettivo antineoplastico dell'aspirina, particolarmente sui tumori del colon-retto, come già documentato su ampie casistiche retrospettive.

Luci ed ombre dunque sull'utilizzo del clopidogrel in questo contesto. Da un lato i risultati incoraggianti hanno spinto gli autori ad estendere il follow-up a 10 anni, come anticipato dal Principal Investigator, Hyo-Soo Kim (Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital). D'altra parte, sarà necessario sorvegliare l'eccesso di morti per tutte le cause registrato con clopidogrel. Ulteriori dubbi nascono circa la reale applicabilità dei risultati su popolazioni non-asiatiche, non testate in questo studio, e sui dosaggi utilizzati per l'aspirina (100 mg/die secondo il disegno dello studio, mentre in gran parte degli Stati Uniti il dosaggio più utilizzato è di 75 mg/die).

Come dichiarato da Mauro Chiarito e Giulio Stefanini (Humanitas, Milano), nel loro editoriale di accompagnamento al trial, saranno necessari studi più ampi prima di detronizzare l'aspirina dal suo ruolo centrale nella prevenzione secondaria cardiovascolare a lungo termine in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. Sicuramente il clopidogrel, già ad oggi, risulta una valida alternativa all'aspirina in questo setting in pazienti intolleranti o con elevato rischio di sanguinamenti gastrointestinali.

Fonti:

Koo B-K, Kang J, KW Park, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomized, open-label, multicenter trial. *Lancet*. 2021; Epub ahead of print.