Effetto di clopidogrel sul fallimento precoce delle fistole arterovenose per l'emodialisi

Data 30 gennaio 2009
Categoria nefrologia

Clopidogrel riduce l'incidenza di trombosi precoce nelle nuove fistole arterovenose, ma non aumenta la proporzione delle fistole che divengono adatte per la dialisi.

La fistola arterovenosa rappresenta il sistema preferito di accesso vascolare per l'emodialisi, in considerazione della frequenza ridotta di trombosi e di infezioni associate a tale procedura e dei costi inferiori rispetto al graft sintetico e al catetere venoso centrale. Tuttavia una percentuale non trascurabile di nuove fistole non raggiunge mai una maturazione sufficiente a consentirne l'impiego per l'emodialisi, il che rappresenta il maggiore ostacolo alla diffusione dell'uso della fistola come accesso vascolare. Studi su campioni ridotti di pazienti, che non possono considerarsi conclusivi, hanno suggerito che il trattamento con antiaggreganti nel periodo post-operatorio può ridurre lo sviluppo di trombosi nelle nuove fistole.
L'obiettivo di questo studio era verificare se il trattamento con clopidogrel fosse in grado di ridurre l'incidenza del fallimento precoce di nuove fistole per il loro impiego in emodialisi.
Lo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha arruolato pazienti provenienti da 9 centri nefrologici negli USA tra il 2003 e il 2007. I soggetti, sottoposti a creazione di una nuova fistola localizzata agli arti superiori, sono stati considerati arruolabili se erano già in trattamento di mantenimento con emodialisi o se era previsto l'inizio di emodialisi di mantenimento entro 6 mesi. I criteri di esclusione maggiori prevedevano: sanguinamento attivo o sanguinamenti che avessero richiesto trasfusione di eritrociti nelle 12 settimane precedenti l'arruolamento, conta piastrinica inferiore a 75.000/µL, presenza di coagulopatia, presenza di ulcera acuta, pressione sistolica >200 mmHg o pressione diastolica >115 mmHg, malattia epatica in stadio avanzato, impossibilità a sospendere nel periodo dello studio terapie antiaggreganti o anticoagulanti in atto, gravidanza e uso di sostanze d'abuso.
I soggetti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico 300 mg al giorno 1; dose di mantenimento 75 mg/die nei 41 giorni successivi) o placebo nelle 24 ore successive alla creazione della nuova fistola, con stratificazione in base alla localizzazione della fistola (braccio o avambraccio) e al centro di arruolamento. La raccolta dei dati è stata effettuata al basale e dopo 6 settimane dalla creazione della fistola e poi mensilmente fino a quando la fistola non fosse giudicata utilizzabile.
L'outcome primario era rappresentato da insorgenza di trombosi valutata alla sesta settimana dalla creazione della fistola. La fistola è stata classificata aperta nel caso fosse auscultabile un rumore con lo stetoscopio durante sistole e diastole ad almeno 8 cm dall'anastomosi arterovenosa. L'outcome secondario era il fallimento della fistola nel raggiungere l'adeguatezza per la dialisi. Una fistola veniva definita adeguata quando era possibile utilizzarla per una dialisi con due aghi e con una velocità ottimale di flusso sanguigno della macchina (=300 mL/min) durante 8 delle 12 sessioni di dialisi comprese in un periodo di accertamento della adeguatezza della fistola di 30 giorni. Un board di monitoraggio dei dati e della sicurezza (DSMB) ha approvato il protocollo, realizzato una revisione dei dati di sicurezza ogni 6 mesi e valutato ad interim i dati di efficacia.
L'arruolamento dei pazienti è stato interrotto dal DSMB nell'ottobre 2007, dopo la quarta analisi ad interim dei dati di efficacia. La raccomandazione per la sospensione dello studio era basata su regole prestabilite di interruzione per l'efficacia dell'intervento sull'end point primario. Riconoscendo l'importanza della determinazione dell'effetto di clopidogrel sull'outcome secondario (adeguatezza della fistola), il DSMB ha considerato calcoli di potenza condizionata (condizionata ai risultati dello studio) per l'adeguatezza della fistola prima di decidere l'interruzione dell'arruolamento. Questi calcoli indicavano che la prosecuzione dello studio non avrebbe potuto mostrare un beneficio statisticamente significativo di clopidogrel sull'outcome di adeguatezza ed era improbabile (probabilità condizionata <0.05) che potesse prodursi un rischio relativo in una direzione qualitativamente diversa rispetto a quella osservata nella quarta analisi ad interim. I calcoli effettuati sui dati ad interim suggerivano infatti che continuare l'arruolamento non avrebbe prodotto un beneficio sostanziale di clopidogrel sull'outcome secondario (fallimento nell'utilizzabilità della fistola) ed era il raggiungimento di un rischio relativo in una direzione qualitativamente diversa rispetto a quella osservata nella quarta analisi ad interim.
La valutazione finale è stata realizzata su 877 pazienti: 441 soggetti sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel e 436 a ricevere placebo.
Al termine dello studio, la trombosi della fistola valutata alla sesta settimana si è manifestata in 53 partecipanti (12,2%) nel gruppo clopidogrel contro 84 (19,5%) nel gruppo placebo (rischio relativo 0.63; 95% CI 0.46-0.97; p=0.018). Non sono state riscontrate sostanziali differenze nella percentuale di fistole che divenivano utilizzabili tra il gruppo in trattamento con clopidogrel e quello placebo (61.8% vs 59.5% rispettivamente; rischio relativo 1.05; 95% CI 0.94-1.17; p=0.40).
Gli eventi avversi sono stati registrati fino a 30 giorni dalla sospensione del trattamento. Dallo studio è emerso che l'incidenza degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi in trattamento. In particolare, non sono state osservate differenze significative nella frequenza e nella gravità degli eventi emorragici tra i due gruppi.

In conclusione, clopidogrel riduce l'incidenza di trombosi precoce nelle nuove fistole arterovenose, ma non aumenta la proporzione delle fistole che divengono adatte per la dialisi.
La percentuale elevata di fistole utilizzabili per la dialisi osservate in questo ampio studio multicentrico suggerisce la necessità di ulteriori sforzi per definire:

a) i meccanismi che determinano il fallimento della maturazione della fistola;
b) i criteri per selezionare canditati ideali per la creazione di una fistola;
c) gli interventi necessari a migliorare la maturazione della fistola.

Commento

I risultati di questo studio sono stati commentati in un editoriale di Marcello Tonelli sullo stesso numero di JAMA. Secondo Tonelli, lo studio di Dember et al. ha importanti ricadute sia per i clinici che per i ricercatori. Da un punto di vista clinico i risultati dello studio suggeriscono che clopidogrel non può essere raccomandato per migliorare la maturazione o l'apertura delle fistole arterovenose. Dal punto di vista dei ricercatori possono essere tratti tre insegnamenti. In primo luogo, il trial enfatizza l'importanza dello studio di esiti clinicamente rilevanti. Fare riferimento alla valutazione del primo outcome (surrogato) avrebbe portato alla conclusione erronea che clopidogrel doveva essere usato routinariamente in pazienti sottoposti alla creazione di fistola. Al contrario, gli autori hanno dimostrato che evitare la trombosi è una condizione necessaria, ma non sufficiente per portare a buon fine la maturazione della fistola. In secondo luogo, la decisione prudente di terminare lo studio si è basata su principi metodologici convincenti. Le precauzioni seguite hanno assicurato un risultato informativo nonostante la scelta di un outcome primario surrogato. Per ricerche future finalizzate allo studio dell'emodialisi, la pianificazione di valutazioni ad interim descritta nello studio di Dember et al. dovrebbe essere presa ad esempio. In terzo luogo, studi randomizzati sono difficili da realizzare in pazienti emodializzati e le linee guida per il trattamento di questi pazienti sono spesso basate su risultati non solidi ottenuti in studi osservazionali, con conseguente applicazione di interventi terapeutici a volte inefficaci o dannosi. Nonostante sia indubbia la rilevanza clinica di stabilire e mantenere un accesso vascolare in pazienti emodializzati, l'evidenza disponibile in quest'area si basa su evidenze deboli o incomplete. Lo studio di Dember et al, caratterizzato da un disegno e da una esecuzione rigorosa, rappresenta una tappa fondamentale per colmare questo gap di conoscenza.
Il vero ostacolo al miglioramento delle cure per i pazienti dializzati non è rappresentato dal fallimento di questo e di altri trial precedenti nel produrre risultati significativi, ma piuttosto l'esiguità degli studi randomizzati sull'argomento. Dember et al. hanno dimostrato che è possibile condurre studi randomizzati di buona qualità in popolazioni emodializzate. Questo dovrebbe incoraggiare il disegno, il finanziamento e il potenziamento di studi altrettanto rigorosi, rilevanti per l'accesso vascolare e per altri settori della cura con emodialisi.

Dottor Marco Tuccori

Riferimentibibliografici

Dember LM et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenus fistulas for hemodialysis. A randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 2164-71.
Tonelli M. Randomized trials in hemodialysis patients. Time to step up the plate. JAMA 2008; 299: 2205-07.

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