Antitrombotici nello scompenso cardiaco in ritmo sinusale?

Data 06 gennaio 2010
Categoria cardiovascolare

Lo studio WATCH non è stato in grado di determinare se nello scompenso cardiaco in ritmo sinusale sia preferibile l'ASA, il clopidogrel o il warfarin.

Gli autori dello studio WATCH sono partiti dalla constatazione che il ruolo degli antitrombotici nei pazienti con scompenso cardiaco in ritmo sinusale, pur a lungo dibattuto, rimane incerto.
Sono stati arruolati 1587 pazienti (età >= 18 anni) affetti da scompenso cardiaco sintomatico da almeno 3 mesi, in ritmo sinusale e con una frazione di eiezione del 35%. I partecipanti sono stati trattati con ASA (162 mg/die), clopidogrel (75 mg/die) o warfarin (target INR tra 2 e 3). I primi due gruppi era in cieco mentre il gruppo trattato con warfarin era in aperto. L'end-point primario dello studio era composto da morte, infarto non fatale e stroke non fatale ed il follow up medio è stato di 1,9 anni, con un minimo di 12 mesi di trattamento.
L'hazard ratio (HR) per l'end-point primario è stato il seguente:
- warfarin vs ASA: 0,98 (0,86-1,12; p = 0,77)
- clopidogrel vs ASA: 1,08 (0,83-1,40; p = 0,57)
- warfarin vs clopidogrel: 0,89 (0,68-1,16; p = 0,39)
Il warfarin è risultato associato ad un minor numero di ictus non fatali rispetto all'ASA (0,2% vs 1,7%; p = 0,0095; NNH = 66) e al clopidogrel (0,2% vs 2,1%; p = 0,0031; NNH = 52). I ricoveri per scompenso cardiaco si sono verificati nel 22,2% dei pazienti del gruppo ASA, nel 18,5% del gruppo clopidogrel e nel 16,5% del gruppo warfarin (p = 0,02 per warfarin vs ASA, NNH = 17).
La mortalità totale (18%) non differiva tra i vari gruppi. Non si sono evidenziate differenze per emorragie tra warfarin ed ASA.
Gli autori concludono che lo studio non conferma l'ipotesi che il warfarin sia superiore all'ASA e che il clopidogrel sia superiore all'ASA. Pertanto non è giustificato evitare sistematicamente l'ASA nei pazienti con scompenso cardiaco in ritmosinusale.

Fonte:

Massie BM et al for the WATCH Trial Investigators. Randomized Trial of Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Chronic Heart Failure. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) Trial. Circulation 2009 Mar 31;119:1616-1624.

Commento di Renato Rossi

Nello scompenso cardiaco gli eventi trombotici (infarto miocardico, ictus, trombosi venose ed embolia polmonare) sono una complicanza relativamente frequente, per cui è ragionevole ritenere che l'uso di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti possa essere utile. Tuttavia le cose non sono così semplici, perlomeno nei soggetti in ritmo sinusale e senza valvulopatie.
Una revisione Cochrane , ormai datata, che ha esaminato 3 studi restrospettivi, non randomizzati, ha concluso che i dai sono conflittuali. La revisione concludeva che non ci sono evidenze per raccomandare l'uso dell'ASA nello scompenso cardiaco in ritmo sinusale nè che la terapia anticoagulante sia superiore all'ASA.
Interessante riassumere un editoriale sullo studio WATCH che esamina alcuni punti meritevoli di approfondimento. Si ricorda che le linee guida consigliano l'uso dell'ASA nei pazienti con scompenso di tipo ischemico, ma questa raccomandazione si basa su evidenze derivanti da studi su popolazioni senza scompenso e non ci sono RCT ad hoc. Anzi è stata ipotizzata la possibilità che l'acido acetilsalicilico comprometta l'efficacia degli aceinibitori: nello studio SOLVD vi era una riduzione della sopravvivenza nei pazienti trattati contemporaneamente con ASA ed enalapril.
Purtroppo lo studio WATCH non è in grado di rispondere alla domanda di quale sia il trattamento antitrombotico preferibile nel paziente con scompenso cardiaco e ritmo sinusale. Infatti nè il warfarin nè il clopidogrel si sono dimostrati superiori all'ASA per l'end-point primario. Soprattutto, non vi era un gruppo placebo perchè gli autori hanno ritenuto non etico non somministrare un antitrombotico nei soggetti con scompenso e cardiopatia ischemica. Ne consegue che non sappiamo con sicurezza se questi trattamenti possano influire sugli esiti in questi soggetti.
L'editoriale afferma anche che i clinici considerano l'uso di un antitrombotico nello scompensato con cardiopatia ischemica come un imperativo etico, nonostante manchino trial che supportino chiaramente questa scelta. Un po' come succede con le statine: si continua a prescriverle nei soggetti scompensati con pregresso infarto miocardico, ma due RCT recenti, lo studio CORONA e lo studio GISSI-HF , hanno dato risultati negativi. Probabilmente lo studio WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction) che paragona direttamente ASA con warfarin saprà fornirci ulteriore materia di discussione.
Per il momento, conclude l'editoriale, si può dire che nei pazienti con scompenso e fibrillazione atriale, valvulopatia o pregresso tromboemebolismo sistemico o polmonare, il warfarin è raccomandato. Negli altri casi è difficile dare consigli evidence based. Anche in caso di scompenso di natura ischemica i benefici dell'ASA rimangono poco dimostrati. Forse

nei pazienti in ritmo sinusale che continuano ad essere sintomatici ed a subire ricoveri nonostante terapia ottimale si può prevedere il warfarin o il clopidogrel, piuttosto che l'ASA, tuttavia va detto chiaramente che lo studio WATCH non può fornire raccomandazioni in tal senso.
Aggiungiamo noi che gli eventuali vantaggi ottenibili con il warfarin devono essere confrontati con un probabile aumento del rischio emorragico: nello studio WATCH non c'erano differenze, ma va tenuto conto che il follow-up medio non ha superato i due anni. Inoltre il dato di una riduzione dell'ictus del warfarin rispetto ad ASA e clopidogrel e delle ospedalizzazioni del warfarin rispetto ad ASA deve essere valutato con cautela, trattandosi di end-point secondari.
L'editoriale non cita lo studio WASH , randomizzato, in aperto, in cui sono stati reclutati 279 pazienti con un follow-up medio di 27 mesi, randomizzati ad ASA, warfarin o gruppo controllo. L'end-point primario era lo stesso dello studio WATCH e si verificò nel 26% del gruppo controllo, nel 32% del gruppo ASA e nel 26% del gruppo warfarin. Queste differenze non erano statitisticamente significative. L'ASA risultava associato ad un maggior rischio di ricoveri per scompenso cardiaco (end-point secondario). Gli autori concludevano che la terapia antitrombotica nei pazienti in ritmo sinusale non è basata su evidenze solide.
Come chiudere? I dati derivanti dai due RCT disponibili non permettono di dire quale sia l'antitrombotico più utile nello scompenso cardiaco in ritmo sinusale, nè se tale trattamento sia superiore al placebo. Il warfarin potrebbe portare ad un minor rischio di ictus non fatale rispetto ad ASA e clopidogrel e ad un minor rischio di ricovero per scompenso rispetto ad ASA, ma il dato andrebbe confermato da studi ad hoc. Per il momento è difficile andare oltre, comunque la terapia anticoagulante potrebbe essere prevista nei soggetti con pregressi episodi i tromboelbolismo sistemico ed embolia polmonare oppure se coesistono importanti valvulopatie. L'ASA viene raccomandata dalle linee guida nello scompenso ischemico, ma le evidenze per ora latitano.

Referenze

1. Lip GY et al. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. : QJM. 2002 Jul;95(7):461-8
2. Konstam MA. Antithrombotic Therapy in Heart Failure. WATCHful Wondering. Circulation 2009 Mar 31; 119:1559-1561.
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3599
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4220
5. Cleland JG et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J. 2004 Jul;148:157-64