



## Testare l'aggregazione piastrinica quando si usa il clopidogrel nella PCI

**Data** 28 giugno 2010  
**Categoria** cardiovascolare

La misura dell'aggregazione piastrinica con un test rapido Multiplate MEA (Multi Electrode Aggregometry) test predice i soggetti che sviluppano trombosi intrastent precocemente e quelli che presentano emorragie maggiori periprocedurali.

L'azione del clopidogrel è molto variabile da soggetto a soggetto. la misura della aggregabilità piastrinica dopo somministrazione della dose di carico di clopidogrel in soggetti che devono sottoporsi ad una rivascolarizzazione coronarica potrebbe essere un metodo per identificare i soggetti a maggior rischio di complicanze trombotiche o emorragiche e consentire di porre in atto procedure atte a limitare tali rischi.

Purtroppo esistono molti sistemi diversi per "misurare" l'attività piastrinica ma spesso tali sistemi non possono riflettere la somma dell'azione risultante dalla complessa biologia delle piastrine.

Il trial POPULAR, presentato all'American Heart Association 2009 Scientific Sessions, ha comparato 8 diversi sistemi di valutazione dell'attività piastrinica in rapporto alla loro capacità di identificare i soggetti che avrebbero sviluppato eventi CV (indice composito comprendente morte, IMA, trombosi intrastent, stroke) ad un anno dalla rivascolarizzazione PCI end point primario di efficacia o emorragie TIMI maggiori e minori (end point principale di safety)

Quattro dei test valutati (LTA)-5, LGA-20, VerifyNow P2Y12 assay, e Plateletworks si sono dimostrati capaci di identificare l'attività piastrinica associata con una riduzione della sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari maggiori. Un'elevata reattività piastrinica con uno dei succitati 4 tests è risultata associata con un'incidenza del 12.1% di eventi CV maggiori rispetto ad un'incidenza del 6% nei pazienti che non mostravano aumento dell'attività piastrinica ad uno dei 4 tests sopracitati. Invece i tests IMPACT-R, IMPACT-R ADP, PFA-100, e INNOVANCE PFA P2Y non hanno mostrato una correlazione tra attività piastrinica (misurata con uno di questi test e rischio di eventi CV).

Il problema è che esiste una grande variabilità nella tipologia di complessità di tali tests, alcuni necessitano di personale di laboratorio esperto mentre altri sono fattibili "al letto del paziente". Grande è anche la variabilità tra i costi dei vari tests.

**La domanda da porsi è se sia utile valutare l'attività piastrinica nei soggetti che devono assumere clopidogrel per una PCI, se sia utile valutarla in tutti i pazienti, se esista un metodo migliore di altri per testarla.**

Una prima risposta viene dai risultati di due studi finalizzati a valutare l'impatto della misurazione dell'aggregazione piastrinica in soggetti trattati con clopidogrel prima della PCI.

Nel primo studio a 2533 pazienti è stata misurata l'aggregabilità piastrinica mediante il Multiplate analyzer (Dynabyte, Munich, Germany), che impiega un aggregometro multielettrodo (MEA), dopo pretrattamento con 600 mg di clopidogrel, prima di essere sottoposti alla PCI.

L'end point primario, costituito dalle emorragie TIMI intraospedaliere, è stato osservato in 34 pazienti (1.3%). Il rischio di emorragia maggiore intraospedaliera è risultato maggiore nei 975 pazienti con un "aumentata risposta (in termini di aggregabilità piastrinica) al clopidogrel" rispetto ai 1558 pazienti con "risposta non aumentata" alla dose di carico del clopidogrel (unadjusted odds ratio 2.2% vs 0.8%,  $p=0.005$ ; adjusted OR 3.5,  $p=0.001$ ). Nessuna differenza è stata notata per quanto concerne le emorragie minori. Lo studio prospetta problemi interpretativi e di trasferibilità clinica di rilievo. Infatti prima di tutto sono state considerate solamente le emorragie intraospedaliere e poi ben il 40% dei soggetti presenta un "aumentata risposta al clopidogrel" mentre solo il 2% va incontro ad eventi emorragici TIMI intraospedalieri. E' utile ed opportuno dunque usare il test per identificare i soggetti a maggior rischio avendosi questa capacità predittiva, essendo abbastanza rari gli eventi in confronto della platea di soggetti "a rischio" ?

L'utilità del test dell'aggregazione piastrinica è stato valutato anche al fine di comprenderne il potenziale predittivo sulle complicanze trombotiche nei soggetti sottoposti a PCI e trattati con clopidogrel.

L'aggregabilità è stata misurata usando ancora il Multiplate MEA test al fine di stabilire la risposta al clopidogrel in 1608 pazienti consecutivi candidati all'impianto di uno stent intracoronarico (2). L'end point predefinito era costituito dalla trombosi intrastent a 30 giorni dalla procedura ed è risultato più frequente nei soggetti con ridotta risposta piastrinica al clopidogrel.

A sei mesi l'incidenza cumulativa dell'end point primario è parimenti risultata più elevata e più precoce in coloro che mostravano una bassa risposta al clopidogrel rispetto a coloro che mostravano una risposta "normale" (2.5% vs 0.4%; OR 6.5;  $p<0.001$ ).

Conseguentemente i risultati di questo studio mostrano che la valutazione della risposta piastrinica al clopidogrel mediante il Multiplate MEA si correla con una maggiore frequenza di restenosi precoce dello stent.



Risultati simili provengono da un altro studio (3), con casistica limitata a 416 soggetti, in cui ci sono evidenze che la misura dell'attività piastrinica mediante il Multiplate MEA predice in modo migliore i soggetti che sviluppano una trombosi intrastent dopo una PCI rispetto alla misura effettuata con il VASP assay (BioCytex SA, Marseille, France).

L'utilizzo del test Multiplate MEA, per la sua semplicità e convenienza potrebbe far pendere la bilancia a favore della strategia di testare la risposta al clopidogrel nei soggetti candidati ad una PCI. Rispetto al costo di una rivascularizzazione percutanea, che è di migliaia di euro, appare ben poca cosa il costo del test MEA che sembrerebbe confinato a 6 Euro circa per i soli costi vivi (ma vanno considerati anche altri costi, come l'utilizzo del personale e delle strutture).

Tuttavia anche un costo limitato è sempre "eccessivo" se non serve a indirizzare verso alternative utili e praticabili. Le attuali linee guida AHA/ACC/SCAI consigliano di procedere ad una valutazione della risposta al clopidogrel nei soggetti ad elevato rischio di trombosi precoce intrastent.

Come nel caso delle emorragie anche per le trombosi intrastent grande è la distanza tra la percentuale di soggetti con risposta ridotta al clopidogrel e incidenza di restenosi precoce (36% vs 2%), ma soprattutto non sono chiare le alternative.

In linea teorica, applicando alcune osservazioni provenienti da altri studi, si potrebbe pensare di usare il **prasugrel**, una tienopiridina che si è dimostrata più potente, ma anche gravata da maggiori eventi emorragici, rispetto al **clopidogrel**. In base ai risultati dello studio TRITON-TIMI 38 la variabilità interindividuale della risposta al clopidogrel sembra maggiore rispetto a quella dimostrata dal prasugrel che comunque permane assai elevata.

E' opportuno ricordare che una fonte di variabilità della risposta al clopidogrel è stata identificata in polimorfismi dei geni codificanti per i citocromi (7). Una ridotta risposta al clopidogrel è stata specificamente associata con il l'allele CYP2C19\*2, che causa perdita dell'effetto antiaggregante in pazienti dopo applicazione di stent coronarici e dopo infarto miocardico senza elevazione del tratto ST. E' compatibile con queste osservazioni farmacodinamiche che il prasugrel, un altro inibitore del P2Y12, sembra non essere influenzato dalla variabilità degli isoenzimi del CYP2C19.

Si può pensare anche di aumentare la dose di carico e di mantenimento del clopidogrel, ma non abbiamo, per adesso, prove concrete che questa strategia possa risultare efficace.

Per valutare se lo studio della risposta piastrinica al clopidogrel sia una pratica utile è forse conveniente aspettare pertanto i risultati di due studi in corso il **TRIGGER PCI trial** e il **GRAVITAS study**. Il TRIGGER PCI valuta l'efficacia del prasugrel vs clopidogrel nella riduzione dell'incidenza di eventi CV in pazienti con DES ed elevata reattività piastrinica al clopidogrel al test VerifyNow. Il GRAVITAS mira a verificare se l'incremento della dose del clopidogrel nei pazienti con ridotta risposta al clopidogrel medesimo mediante il test VerifyNow, riduca l'incidenza di eventi CV.

Come ulteriore complicazione si ricordano le interazioni tra farmaci inibitori della pompa protonica (PPI) e clopidogrel che ne ridurrebbero l'efficacia. E' infatti prassi comune associare ASA al clopidogrel al fine di potenziarne l'effetto antitrombotico. Purtroppo l'associazione ASA e clopidogrel aumenta di molto il rischio di eventi sul tratto gastrointestinale e pertanto sarebbe opportuna una protezione con PPI al fine di ridurre il rischio di tali complicanze gastrointestinali. Uno studio caso controllo (9) ha dimostrato che una PCI aumenta di 27 volte il rischio di sanguinamento gastroenterico entro i 30 giorni dalla procedura e che l'impiego di tienopiridine aumenta il rischio significativamente rispetto al non uso (OR 2.40, 95% CI 1.04-5.53, P= 0.02), mentre l'uso di PPI costituisce un fattore associato alla riduzione dei sanguinamenti G-I a 30 giorni (OR 0.08, 95% CI 0.02-0.40, P= 0.002).

Il clopidogrel viene attivato in seguito alla metabolizzazione prevalentemente svolta dal citocromo CYP2C19. I PPI possono interagire con questo enzima e quindi ridurre l'attività del clopidogrel diminuendone la metabolizzazione attivante. Sul tema i risultati sono contrastanti in quanto sembra che gli effetti in termini di eventi non siano così eclatanti come quelli prevedibili in base alla misura dell'interazione farmacologica.

Il Cogent (4) è un RCT con end point primario costituito dall'incidenza di eventi CV, infarti e rivascularizzazioni in soggetti che prendevano clopidogrel+ omeprazolo vs soggetti trattati con il clopidogrel + placebo. Lo studio è stato interrotto prima del previsto per difficoltà economiche legate allo sponsor, quando aveva reclutato 3627 pazienti sui 5000 previsti, con una conseguente perdita di potenza statistica per la minore inclusione di eventi. Nessuna differenza tra i 2 gruppi è stata osservata per quanto concerne l'endpoint primario (hazard ratio=1.02, 0.70-1.51). Nello studio PRINCIPLE-TIMI 44 sono stati reclutati 201 pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) e successivamente randomizzati a clopidogrel o prasugrel. Gli autori hanno valutato l'inibizione della aggregazione piastrinica esercitata dalle due tienopiridine. Si è evidenziato che l'uso concomitante di PPI (che riguardava il 26% dei partecipanti al baseline) riduce l'inibizione della aggregazione piastrinica sia in chi assumeva prasugrel che in chi assumeva clopidogrel. Questo effetto era più evidente in chi assumeva clopidogrel.

Nello studio PRINCIPLE-TIMI 38 sono stati arruolati 13.608 pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI e successivamente trattati random con clopidogrel o prasugrel. Al baseline circa un terzo dei partecipanti assumeva PPI. L'endpoint primario, composto da infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare, non differiva in maniera significativa tra i pazienti che assumevano contemporaneamente all'antiaggregante anche il PPI e tra chi non lo assumeva. L'uso dei PPI non è risultato associato né ad un aumentato rischio di infarto miocardico né ad una riduzione delle emorragie imputabili all'uso dei PPI (5). Non si è osservata neppure una qualche differenza tra i vari PPI. da notare comunque che i risultati devono essere interpretati con cautela poiché non si tratta di studi randomizzati.

Incertezze esistono anche sul presunto diverso effetto dei vari PPI rispetto alla capacità di diminuire l'effetto antitrombotico del clopidogrel. Alcuni dati sembrano indicare che il problema sussisterebbe solo con l'omeprazolo,



mentre altri studi indicano un effetto anche con altri PPI.

Alcuni Autori (6) osservano comunque che, data l'emivita breve del PPI, una strategia interessante potrebbe essere quella di somministrare il PPI al mattino e il clopidogrel alla sera, con un intervallo di almeno 12 ore al fine di ridurre l'interazione.

Un' ulteriore strategia può essere quella di usare altri farmaci gastroprotettori quali il misoprostol e la ranitidina al posto dei PPI. A tale riguardo giova ricordare quanto previsto nel razionale alla nota CUF 1

omissis.....Numerosi studi hanno dimostrato che nei soggetti trattati con FANS, dosi standard di inibitori della pompa protonica riducono significativamente l'incidenza di ulcere gastriche e duodenali diagnosticate all'endoscopia rispetto al placebo. Due di essi meritano particolare attenzione. Nel primo l'omeprazolo è stato confrontato con ranitidina e, nel secondo, con misoprostolo in due trial con uguale disegno sperimentale. In tutti e due gli studi (ASTRONAUT e OMNIUM) venivano valutati soggetti che a seguito della terapia con FANS presentavano una ulcera peptica o almeno 10 erosioni gastriche o duodenali. Ciascuno dei due trial esaminava due fasi: a) la guarigione delle lesioni da FANS già presenti; e b) la prevenzione della ricomparsa delle lesioni durante ritrattamento con i FANS. In entrambe le fasi la terapia con omeprazolo si è dimostrata più efficace del farmaco di confronto (rispettivamente, ranitidina e misoprostolo) sia nel guarire le ulcere sia nel prevenire le recidive. Detti risultati vanno però valutati con prudenza in quanto entrambi gli studi presentano limiti metodologici rilevanti quali:

- 1) la dimostrazione di maggiore efficacia è basata su parametri surrogati, infatti gli studi hanno utilizzato come "end-point" terapeutico la riduzione del numero di ulcere endoscopiche e dei sintomi dispeptici e non delle complicanze gravi che sono il parametro clinico più rilevante cui mira la profilassi farmacologica: non è cioè la stessa cosa prevenire un'ulcera visibile alla endoscopia routinaria in uno studio clinico e prevenire una complicanza grave (emorragia, perforazione, ostruzione);
- 2) le dosi utilizzate con i farmaci di riferimento (400 g/d per il misoprostolo e 300 mg/d per la ranitidina) sono probabilmente inadeguate;
- 3) è mancata soprattutto un' attenta considerazione alla presenza o meno nei pazienti trattati di una infezione da H. pylori. Lo stato di portatore o meno di una tale infezione può, infatti, avere grande rilevanza. Una recente metanalisi condotta su 16 studi dimostra, infatti, in modo convincente come sia l'infezione da H. pylori sia l'impiego di FANS tradizionali possano aumentare il rischio di causare un'ulcera peptica o un sanguinamento gastrico in modo indipendente, avendo un effetto sinergico nell'aggravare il rischio di ulcera peptica e sanguinamento quando entrambi i fattori di rischio sono presenti nello stesso paziente. La superiore efficacia dell'inibitore di pompa rispetto a misoprostolo e a dosi usuali di H2 bloccanti nel prevenire le ulcere da FANS potrebbe cioè essere in parte solo apparente e dovuta a una diversa distribuzione dei pazienti con infezione nella popolazione studiata. ( 8 )

## LucaPuccetti

### Riferimentibibliografici

- 1) Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. J Thromb Haemost 2009
- 2) Sibbing D, Morath T, Braun S, et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis. J Thromb Haemost 2009
- 3) Siller-Matula J, Christ G, Lang IM, et al. Multiplate electrode aggregometry better predicts stent thrombosis than the VASP assay. J Thromb Haemost 2009
- 4) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4810>
- 5) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4775>
- 6) Am J Gastroenterol. 2009 Nov 10
- 7) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4490>
- 8) [http://www.agenziafarmaco.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.90291.1168607405163575e.pdf?id=111.88204.1168596628882](http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.90291.1168607405163575e.pdf?id=111.88204.1168596628882)
- 9) Am J Gastroenterol. 2007 Nov;102(11):2411-6. Epub 2007 Sep 10