

LA DIFFICILE GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE NEL PAZIENTE CON STENT MEDICATO

*P. Angioli, K. Ducci, G. Falsini, S. Grotti, R. Brandini,
F. Liistro, L. Bolognese*

**Unità Operativa Malattie Cardiovascolari
Ospedale "San Donato", Arezzo.**

L'impiego degli stent a rilascio di farmaco (DES) ha sicuramente rappresentato un cambiamento radicale nel trattamento di rivascularizzazione percutanea della cardiopatia ischemica. Tuttavia, se da un lato ha generato nei cardiologi interventisti la sensazione di aver finalmente sconfitto la restenosi (considerata a giusta causa il tallone d'Achille della procedura), dall'altro ha prodotto, dopo un'iniziale quasi incontrollabile euforia, il progressivo timore di pagare la riduzione della restenosi ad un prezzo troppo alto, rappresentato da un aumento della trombosi intrastent, con le sue drammatiche conseguenze in termini di eventi, e dalla necessità di vincolare il paziente ad un prolungato ed aggressivo trattamento antiaggregante non privo di rilevanti implicazioni cliniche. A distanza di qualche anno dalla deflagrazione di questa controversia, oggi è possibile rivalutare con maggiore serenità ed obiettività i dati disponibili nel tentativo di fornire informazioni utili per la gestione quotidiana dei pazienti nei quali è stato impiantato un DES. In particolare, in questa rassegna saranno affrontati gli aspetti più controversi sull'incidenza della trombosi intrastent, sugli approcci, attuali e futuri, per prevenirla e sulla gestione a lungo termine della duplice terapia antiaggregante.

La trombosi intrastent: quanto dobbiamo preoccuparcene?

È interessante rilevare come tutti gli studi che hanno suggerito un aumento dell'incidenza di trombosi con l'impiego dei DES e conseguente aumento della mortalità avessero tutti rilevanti problemi metodologici. La metanalisi di Camenzid ¹ è stata successivamente contraddetta da una metanalisi che ha utilizzato lo stesso database, ma avendo disponibili dati per singolo paziente e non per singolo studio ². La metanalisi di Nordman ³, che suggeriva un eccesso di mortalità non cardiaca nei pazienti trattati con DES rispetto agli stent

tradizionali (mentre la mortalità cardiaca era sovrapponibile) presentava un chiaro problema di plausibilità biologica (dobbiamo ammettere una nuova AIDS: AIDES: Acquired Immunodeficiency due to Drug Eluting Stents?). Nello studio Basket Late ⁴ nel riportare gli eventi tardivi sono stati arbitrariamente esclusi gli eventi precoci. Infine, il registro svedese SCAAR ⁵, che tanto scosse la comunità cardiologica evidenziando un chiaro eccesso di mortalità con l'impiego dei DES, ha contraddetto se stesso una volta che l'analisi è stata estesa di un anno. L'effetto importante di queste analisi è stato quello di indurre una approfondita e feconda pausa di riflessione da parte sia dei ricercatori che degli enti regolatori come la FDA, che potremmo così sintetizzare:

1. La trombosi intrastent ha una prognosi infausta (mortalità del 30% a 3 anni) ^{6,7} ed un'elevata ricorrenza (18%) ⁶.
2. La finestra temporale entro cui può comparire il fenomeno è ben più ampia di quanto precedentemente ritenuto. Esso può comparire precocemente (entro 1 mese dall'impianto), tardivamente (fra 1 mese ed un anno) o molto tardivamente (oltre 1 anno).
3. Nessun incremento dell'incidenza di trombosi intrastent con l'uso dei DES rispetto agli stent tradizionali è rilevabile entro un anno dall'impianto ⁸. Invece l'incidenza di trombosi molto tardiva (oltre 1 anno dall'impianto) appare più frequente nei DES, ma comunque con un'incidenza contenuta dello 0.6% per anno ⁹.
4. Nonostante l'aumento di incidenza di trombosi molto tardiva a sfavore dei DES, non si osserva un incremento di mortalità cardiaca verosimilmente grazie alla riduzione degli eventi fatali legati alla restenosi o in alternativa spiegabile con ragioni metodologiche ed interpretative degli studi disponibili o considerando che la mortalità cardiaca a distanza così ampia dall'evento indice possa essere legata ad eventi estranei al segmento stentato.
5. Il rischio di trombosi precoce non deve essere sottovalutato con qualsiasi tipo di stent impiegato, soprattutto in particolari contesti clinici. Se, infatti, l'incidenza di trombosi precoce è fra 0 e 0.5% nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile, diventa 1.2%-1.9% nei pazienti con sindrome coronarica acuta NSTEMI ed arriva a superare il 3% negli STEMI ¹⁰.
6. La genesi del fenomeno è chiaramente multifattoriale, dipendendo da variabili legate alla procedura, ai dispositivi impiegati ed al paziente. Fra queste variabili negli ultimi anni è emersa l'importanza della terapia antiaggregante. Come dimostrato dai recenti studi ^{7,11}, sui nuovi e più potenti antiaggreganti piastrinici (TRITON, PLATO) l'incidenza di trombosi intrastent è direttamente e fortemente correlata al livello di inibizione piastrinica. Questa osservazione, se da una parte consacra la duplice terapia antiaggregante quale paradigma ineludibile nei pazienti trattati con stent a rilascio di farmaco, dall'altra rende facilmente conto dell'importanza di due aspetti ad elevato impatto nella pratica clinica quotidiana: la durata della terapia e la risposta individuale.

Durata della duplice terapia antiaggregante

Le linee guida congiunte dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'American Heart Association (AHA) e della Società di Angiografia ed In-

terventistica Cardiovascolare (SCAI) ¹² consigliano una dose di mantenimento di 75 mg die per almeno 12 mesi dopo angioplastica coronarica ed impianto di DES se i pazienti non sono ad alto rischio emorragico (classe I B). Considerano inoltre la continuazione della duplice terapia antiaggregante anche oltre 1 anno in particolari sottogruppi di pazienti ad elevato rischio di trombosi intrastent (classe IIb C). In assenza di studi randomizzati, queste raccomandazioni rappresentano chiaramente dei suggerimenti empirici. Gli unici studi randomizzati sulla durata della duplice terapia antiaggregante sono il PCI-CURE ¹³ ed il CREDO ¹⁴.

Tuttavia in entrambi gli studi, il disegno sperimentale testava il confronto fra dose di carico seguita da trattamento prolungato verso assenza di dose di carico e durata "standard" del trattamento (4 settimane), senza un disegno fattoriale, generando così un tale "rumore di fondo" statistico da non consentire una corretta valutazione dell'attribuzione dei benefici osservati alla durata del trattamento piuttosto che alla dose di carico. In effetti i dati disponibili che supportano una prolungata durata della duplice terapia antiaggregante derivano dall'estrapolazione di studi osservazionali, con evidenti limiti metodologici e bias di selezione.

Uno degli studi più citati al riguardo è l'analisi del database della Duke University, che ha suggerito che nei pazienti in cui è stato impiantato un DES, il prolungamento della duplice terapia antiaggregante a 12 mesi, rispetto ad un trattamento di minore durata, è associato ad una più bassa frequenza di infarto o morte a 2 anni, a differenza di quanto si osservava nei pazienti in cui veniva impiantato un BMS ¹⁵. Questo, come altri studi osservazionali sull'argomento, presenta numerosi limiti metodologici. Il numero di pazienti su cui si basano le conclusioni è limitato; inoltre, come per tutti i registri, esiste il cosiddetto problema del "comun denominatore": l'analisi infatti viene focalizzata sui pazienti che hanno interrotto il clopidogrel e successivamente hanno presentato una trombosi, tuttavia nella gran parte degli studi non è noto il numero dei pazienti con o senza trattamento che non hanno avuto eventi. Il controllo sull'effettiva assunzione della terapia era affidato a quanto riferiva il paziente. L'osservazione che il prolungamento della duplice terapia antiaggregante non influenzava gli eventi nei pazienti trattati con BMS è facilmente spiegabile dal fatto che la gran parte di questi assumeva la terapia solo per 1 mese. Gli eventi osservati non erano necessariamente ascrivibili al vaso coronarico trattato. Infine, l'osservazione di un "beneficio clinico netto" prodotto dal prolungamento della duplice terapia antiaggregante è fortemente limitata dalla mancanza di dati sull'incidenza di emorragie maggiori in questi pazienti. Numerosi studi infatti documentano che un trattamento prolungato è associato ad un incremento degli eventi emorragici maggiori ^{16,17} soprattutto a livello gastrointestinale ^{18,19}. Proprio per tal motivo siamo in attesa dei risultati di trials attualmente in corso come il DAPT (Dual Antiplatelet Therapy trial), in cui sono stati arruolati 20.000 pazienti trattati con DES, randomizzati a duplice terapia antiaggregante per 1 o 3 anni, valutando non solo gli eventi ischemici ma anche quelli emorragici nel follow-up. D'altra parte la discontinuazione della duplice terapia antiaggregante si è associata ad un incremento di eventi ischemici e trombosi intrastent in numerosi studi ²⁰⁻²², con la chiara dimostrazione di un cluster di eventi immediatamente dopo la sospensione in diversi contesti clinici ^{23,24}. Tuttavia, alcune considerazioni rendono ancora più

evidente l'empiricità dei comportamenti nell'indicare la durata della duplice terapia antiaggregante. Se è vero che la discontinuazione del trattamento è associata ad un incremento di eventi ischemici, questo tuttavia si osserva solo nel caso di una sospensione precoce, entro i 6 mesi, come dimostrato in un altro recente registro italo/tedesco, in cui la sospensione della duplice terapia antiaggregante era un fattore predittivo indipendente di trombosi entro i 6 mesi, ma non oltre i sei mesi²⁵. Infine, un elevato numero di pazienti (almeno il 25%) manifesta una trombosi intrastent pur essendo in duplice trattamento antiaggregante cronico²⁶⁻²⁸. Questi dati sottolineano la possibilità di una variabile risposta individuale ai farmaci antiaggreganti ed in particolare al clopidogrel.

Risposta variabile al clopidogrel

Il clopidogrel, un inibitore selettivo ed irreversibile del recettore P2y12 piastrinico, è un profarmaco che diventa attivo dopo ossidazione a livello epatico da parte del citocromo P450, ed agisce impedendo il rilascio piastrinico di mediatori infiammatori e protrombotici, ed inibendo la trasformazione del recettore GP IIb/IIIa alla forma attiva in grado di legare piastrine e fibrinogeno. Rispetto alla ticlopidina, il primo farmaco della classe degli inibitori del recettore glicoproteico P2y12, presenta meno effetti collaterali e può essere somministrato con una dose di carico, in modo tale da ottenere un'azione antiaggregante in poche ore. Oltre al miglior profilo di sicurezza e farmacodinamico rispetto alla ticlopidina, vi sono numerose evidenze in letteratura anche di una migliore efficacia clinica e terapeutica del clopidogrel²⁹.

Il caratteristico metabolismo del farmaco spiega come la reattività piastrinica possa essere elevata in alcuni pazienti nonostante il trattamento con clopidogrel. Numerosi studi hanno confermato che il livello di inibizione piastrinica è altamente variabile dopo la somministrazione di clopidogrel con una distribuzione normale a campana. Pertanto, come per altre variabili biologiche, la risposta al clopidogrel non è dicotomica, ma di tipo continuo³⁰. La percentuale di non-responders varia da studio a studio, fino al 40% dei pazienti studiati³¹⁻³⁴. Essa, inoltre, sembra avere delle chiare implicazioni cliniche sia in termini di aumento di trombosi intrastent che di eventi ischemici in generale³⁵, non trattandosi quindi di una semplice curiosità di laboratorio.

La variabile risposta interindividuale è verosimilmente di tipo multifattoriale, sebbene non tutti i meccanismi eventualmente coinvolti siano stati identificati e chiariti in modo definitivo. Si ritiene comunque che essi siano riconducibili a fattori clinici, cellulari e genetici. Tra i fattori clinici sicuramente rilevante è la ridotta compliance del paziente all'assunzione della terapia prescritta, come generalmente osservato nella pratica clinica, in particolar modo nei soggetti anziani. Un ruolo importante è anche giocato dallo scarso assorbimento intestinale, soprattutto in pazienti sottoposti a pregressi interventi di chirurgia addominale o con patologie infiammatorie intestinali croniche. Sono infine state prese in considerazione anche possibili interazioni con altri farmaci, che possono interagire a vari livelli farmacocinetici, come osservato in vitro con molecole lipofile, quali per esempio l'atorvastatina, che però risulta di nessuna rilevanza clinica in vivo³⁶.

Fattori cellulari possono entrare in gioco nella variabilità della risposta tienopiridinica mediante un più rapido turnover delle piastrine circolanti, l'aumentata esposizione piastrinica all'ADP o la sovraespressione di mediatori purinergici (P2y1 e P2y12).

Infine, i fattori genetici stanno suscitando un crescente interesse grazie alla recente identificazione di polimorfismi genetici sull'espressione di alleli del citocromo P450 non/scarsamente funzionanti (con conseguente bassa dose di metabolita attivo del farmaco circolante) sia del recettore P2y12 (con ridotta sensibilità piastrinica al farmaco), che sono stati associati ad una più alta frequenza di morte, infarto, ictus e trombosi intrastent rispetto al gruppo controllo ³⁷.

In un prossimo futuro saranno verosimilmente disponibili metodiche di screening genetico facilmente eseguibili in laboratorio, che possano identificare queste varianti genetiche e consentire la prescrizione di una terapia tienopiridinica personalizzata. Ad oggi è stato osservato che i soggetti con le varianti genetiche sopradescritte presentano un'ottima risposta terapeutica ad una tienopiridina di seconda generazione come il prasugrel, evidentemente metabolizzato con meccanismi diversi ³⁸.

Esistono attualmente in commercio numerosi dispositivi in grado di fornire dati sull'aggregazione piastrinica del paziente velocemente a letto del malato "bedside point of care", senza ricorrere a valutazioni di laboratorio: tali metodiche sono state utilizzate in varie esperienze presentate in letteratura, ma che risultano al momento ancora difficilmente confrontabili, per la scarsa uniformità dei metodi e dei risultati ³⁹. Queste esperienze hanno sicuramente dimostrato un aumentato numero di eventi ischemici sia postprocedurali che nel follow-up, nei pazienti iporesponsivi al clopidogrel ⁴⁰⁻⁴², ed in particolar modo nei pazienti in cui è stato impiantato un DES ⁴³. Le linee guida, tuttavia, attualmente suggeriscono di considerare una valutazione dell'antiaggregazione solo nei pazienti con lesioni ad alto rischio trombotico od in cui la trombosi potrebbe essere letale o catastrofica (quali per esempio pazienti con lesioni del tronco comune non protetto), considerando pertanto nei pazienti iporesponsivi alternative terapeutiche ad una rivascularizzazione percutanea, quali per esempio la rivascularizzazione chirurgica o l'implementazione della terapia farmacologica. Non risulta al momento di nessuna utilità clinica un'indiscriminata valutazione dell'antiaggregazione in tutti i pazienti che vanno incontro ad una procedura di rivascularizzazione percutanea, anche perché non sappiamo bene quali raccomandazioni mettere in atto nei pazienti iporesponsivi, essendo carenti in tal senso i dati della letteratura. In pratica, ciò che oggi possiamo fare, in attesa dei nuovi farmaci antiplastrinici dotati di una maggiore uniformità di risposta, è di agire sulla dose di carico e di mantenimento. Gurbel ha dimostrato che il carico con 600 mg riduce il numero dei pazienti resistenti all'8%, rispetto al 28-32% dei pazienti trattati con carico di 300 mg ⁴⁴. Analogamente, l'aumento del dosaggio di mantenimento (150 mg die rispetto alla dose standard di 75 mg), ha dimostrato nello studio Optimus (the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus), di ridurre l'aggregazione piastrinica nei pazienti diabetici dopo trattamento di 30 giorni ⁴⁵ e la cui sicurezza ed efficacia nel lungo termine è in fase di studio nel trial Gravitax (Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis and Safety).

Recentemente è stato concluso e presentato lo studio CURRENT (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal An-

tiplatelet Strategy for Interventions), che ha confrontato con un disegno fattoriale gli effetti clinici di un dosaggio standard ed elevato sia dell'aspirina che del clopidogrel. Di particolare interesse è stata l'osservazione di una ridotta incidenza di trombosi con dose di carico di 600 mg seguita da dose di mantenimento di 150 mg per una settimana e successivamente 75 mg die.

Nonostante questi dati, deve essere considerato che l'aumento del dosaggio sia della dose di carico che di mantenimento, pur riducendo il numero dei non responders non lo abolisce, residuando una percentuale relativamente elevata di pazienti con una ridotta risposta al farmaco pur in presenza di dosi elevate ⁴⁶. Infine, le preoccupazioni sugli effetti sfavorevoli di un trattamento prolungato in termini di eventi emorragici vengono ovviamente amplificate nel caso di impiego di dosi elevate, mancando del tutto dati sulla sicurezza di queste dosi a lungo termine.

Gestione dei pazienti in attesa di intervento chirurgico

Nei pazienti in attesa di intervento cardiocirurgico elettivo, le linee guida congiunte americane ¹², raccomandano la sospensione della terapia tienopiridinica 5 giorni prima dell'intervento, in considerazione della farmacodinamica di questi farmaci. Al momento non abbiamo a disposizione trattamenti alternativi nei pazienti in attesa di intervento chirurgico e pertanto il profilo di rischio trombotico ed emorragico del paziente e l'eventuale sospensione della duplice terapia antiaggregante debbono essere valutati nel singolo caso.

In letteratura le esperienze sull'utilizzo degli inibitori della glicoproteina IIb-IIIa ed in particolare modo del tirofiban endovena, quale terapia alternativa nel paziente durante chirurgia non solo cardiaca, ma anche addominale e toracica, sono state effettuate su casistiche limitate ed i risultati sono aneddotici ⁴⁷. Sicuramente del tutto inefficace ed inutile, seppur messa in atto ampiamente, risulta la pratica – mutuata da altri contesti clinici – di sostituire la terapia antiaggregante, in previsione dell'intervento chirurgico, con eparine a basso peso molecolare.

Procedure chirurgiche elettive a rischio di sanguinamento procedurale, dovrebbero essere procrastinate di 12 mesi dopo l'impianto di stent medicato; nel caso in cui l'intervento chirurgico non può essere differito, nei pazienti con un DES con elevato profilo di rischio, deve essere considerato l'intervento senza sospensione almeno dell'ASA ⁴⁸.

Siamo in attesa della conferma dei risultati di numerosi trials clinici attualmente in corso o recentemente completati, su nuovi potenti antiaggreganti in grado di superare gli attuali limiti della terapia con ASA e clopidogrel: il prasugrel è una tienopiridina che ha dimostrato di possedere una cinetica più rapida ed una risposta meno variabile rispetto al clopidogrel, anche se il metabolita attivo del prasugrel lega irreversibilmente il recettore P2y12, presentando pertanto un'importante limitazione nei pazienti con indicazione chirurgica; più interessante al riguardo è ticagrelor (AZD6140), un potente inibitore orale del recettore P2y12, con cinetica rapida e soprattutto con un legame reversibile: questo farmaco presenta una emivita di sole 6-12 ore indipendentemente dalla dose assunta, ed essendo un farmaco "fast-on/fast-off" presenta le migliori caratteristiche per l'uso in pazienti programmati per un intervento chirurgico ⁴⁹.

Clopidogrel e inibitori di pompa protonica

Il problema della gastroprotezione con inibitori della pompa protonica nei pazienti trattati con terapia antiaggregante merita una trattazione separata, viste le rilevanti implicazioni cliniche e la recente posizione degli enti regolatori, sia a livello nazionale che internazionale.

È ormai ampiamente noto infatti, dai numerosi trials clinici randomizzati eseguiti in passato (CAPRIE, CURE), che la terapia con clopidogrel in particolare modo se associata ad ASA è responsabile di aumento dei sanguinamenti maggiori, soprattutto nei pazienti anziani^{50,51}. Nei pazienti con età < 65 anni infatti, l'incidenza dei sanguinamenti maggiori è del 2.5% nei pazienti in duplice terapia antiaggregante rispetto al 2.1% nei pazienti in sola terapia con ASA, mentre nei pazienti con età tra i 65-74 anni è del 4.1% rispetto al 3.1% del gruppo controllo e del 5.9% rispetto al 3.6% nei pazienti con età > 75 anni.

La gastrolesività del clopidogrel è determinata sia da un effetto antiplastrinico secondario al ridotto rilascio di fattori di crescita piastrinici che partecipano all'aggregazione, sia ad un effetto antiangiogenetico che normalmente partecipa alla ricostruzione della mucosa gastrica in caso di formazioni di erosioni gastriche o piccole ulcerazioni secondarie a tossicità diretta di farmaci o da infezione di *helicobacter pylori*.

Proprio per tal motivo le società cardiologiche e gastroenterologiche americane hanno prodotto un documento di consenso in cui si consiglia l'introduzione in terapia degli inibitori della pompa protonica (PPI) in associazione alla duplice terapia antiaggregante in pazienti ad alto rischio, quali quelli con pregressa storia di ulcera, di sanguinamento gastrointestinale, di dispepsia, reflusso gastroesofageo, terapia corticosteroidica o anticoagulante o nei pazienti anziani (> 60 anni)⁵². Tuttavia, recentemente è stato sollevato il problema di una supposta negativa interazione fra clopidogrel ed inibitori di pompa, simile a quella suggerita con le statine.

Nello studio MEDCO⁵³, presentato al congresso dell'AHA del 2008, è stato evidenziato un aumento significativo degli eventi cardiovascolari maggiori ad un anno, nei pazienti sottoposti a stenting coronarico in duplice terapia antiaggregante e trattamento con PPI: gli autori hanno pertanto supposto una possibile interazione farmacologica tra i due farmaci. Un successivo studio randomizzato in doppio cieco ha dimostrato infatti che l'omeprazolo riduce significativamente l'effetto antiaggregante del clopidogrel⁵⁴.

In un registro francese però, su 2.208 pazienti con infarto miocardico acuto trattati con stenting coronarico, in cui è stata eseguita una valutazione genetica sul processo di metabolizzazione del clopidogrel, gli autori non hanno documentato effetti prognostici sfavorevoli dell'omeprazolo⁵⁵.

Numerosi altri studi hanno valutato questo problema con risultati però contraddittori: studi osservazionali⁵⁶ hanno per esempio dimostrato che il pantoprazolo e l'esomeprazolo non influenzano l'antiaggregazione piastrinica sconfessando l'esistenza di un effetto di classe.

A San Francisco, la recente presentazione dello studio COGENT, studio clinico randomizzato in doppio cieco di confronto tra terapia con clopidogrel e omeprazolo in unica somministrazione (polipill) vs clopidogrel e placebo, nei pazienti con quadro di sindrome coronarica acuta od in cui è stato impiantato uno stent, ha dimostrato che l'associazione con omeprazolo non è

correlata ad un aumento degli eventi ischemici, mentre si è osservato un aumento significativo dei sanguinamenti gastrointestinali nel gruppo controllo.

I PPI come il clopidogrel, vanno incontro a metabolizzazione epatica, da parte del citocromo P450 e potrebbero pertanto ridurre la metabolizzazione del clopidogrel nella forma attiva: queste considerazioni hanno portato la Food and Drugs Administration (FDA) e l'EMA a sconsigliare la terapia con PPI, nei pazienti in trattamento con clopidogrel, soprattutto se giovani e senza storia di pregressa ulcera. Consigliano inoltre come alternativa il trattamento con inibitori dei recettori H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), anche se hanno una documentata minore efficacia rispetto ai PPI.

Il profilo di rischio emorragico nei pazienti già in trattamento con duplice terapia antiaggregante e PPI, deve essere rivalutato, sospendendo la gastroprotezione nei pazienti più giovani e sconsigliando la concomitante somministrazione di farmaci gastrolesivi.

In realtà, come dimostrato da una sottoanalisi di due megatrials quali il TRITON TIMI-38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel) e del PRINCIPLE-TIMI 44 (Prasugrel in comparison to clopidogrel for inhibition of platelet activation and aggregation) il trattamento con PPI (qualsiasi) attenua l'effetto antiaggregante del clopidogrel, senza tuttavia tradursi in aumento degli eventi ischemici ⁵⁷.

Pertanto, la capacità dei PPI di interferire risulta molto limitata e clinicamente non rilevante, in particolare modo in una popolazione selezionata quale quella di pazienti arruolati in un trial clinico randomizzato, che tuttavia si discosta da quella popolazione analizzata negli studi osservazionali, in cui sono presenti più frequentemente pazienti diabetici o con insufficienza renale cronica e quindi pazienti che presentano di base una ridotta sensibilità al clopidogrel.

In un editoriale pubblicato su Lancet ⁵⁸, Kastrati definisce l'interazione farmacodinamica tra clopidogrel e PPI reale, ma clinicamente irrilevante, in particolare modo in una popolazione selezionata a basso rischio, anche se invita alla prudenza nel caso di pazienti ad alto rischio, che presentano una intrinseca ridotta risposta alle tienopiridine.

Conclusioni

Gli eventi ischemici correlati con l'impianto di stent a rilascio di farmaco sono in gran parte legati all'attivazione ed aggregazione piastrinica. Il trattamento antiaggregante piastrinico presenta pertanto un ruolo chiave nella prevenzione di questi eventi. La gestione di questo trattamento, tuttavia, presenta numerose problematiche che allo stato attuale possono essere per lo più risolte con il giudizio clinico piuttosto che affidandosi a dati disomogenei e metodologicamente non completamente affidabili. La trombosi intrastent, quando compare in pazienti in trattamento con duplice terapia antiaggregante, è spesso conseguenza di una ridotta risposta al clopidogrel. Tuttavia, la non uniformità di dati su quale tecnica utilizzare per identificare i non responders, unita al fatto che non abbiamo armi efficaci e sicure per aumentare la risposta al farmaco rende inappropriato, in accordo anche alle indicazioni delle linee guida, l'uso di metodiche per identificare i non responders in clinica, al di fuori degli ambiti di ricerca e di alcuni sottogruppi di pazienti ad elevatissimo rischio

di eventi ischemici, come i pazienti con tronco comune non protetto nei quali si debba scegliere fra un trattamento percutaneo o chirurgico: in questi casi la dimostrazione di una scarsa risposta al clopidogrel dovrebbe privilegiare la rivascularizzazione chirurgica. Infine, è ragionevole protrarre la duplice terapia antiaggregante per almeno un anno. Oltre questo limite temporale il rapporto efficacia/sicurezza è praticamente ignoto e quindi tale approccio dovrebbe essere ancora una volta raccomandato in specifici sottogruppi di pazienti ad elevato profilo di rischio ischemico e basso profilo di rischio emorragico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Camenzind E, Steg PG, Wijns W.* Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007 Mar 20; 115(11):1440-55
- 2) *Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al.* Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007 Mar 8; 356(10):998-1008
- 3) *Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC.* Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006 Dec; 27(23):2784-814
- 4) *Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2584-91
- 5) *Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U et al.* SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007 Mar 8; 356(10):1009-19
- 6) *van Werkum JW, Heestermaas AA, de Korte FI et al.* Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation* 2009 Feb 17; 119(6):828-34
- 7) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008 Apr 19; 371(9621):1353
- 8) *Moreno R, Fernández C, Hernández R et al.* Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005 Mar 15; 45(6):954-9
- 9) *Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al.* Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep 30; 52(14):1134-40
- 10) *Cook S, Windecker S.* Early stent thrombosis: past, present, and future. *Circulation*. 2009 Feb 10; 119(5):657-9
- 11) *Wallentin L, Becker RC, Budahj A, et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009
- 12) *King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al.* 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jan 15; 51(2):172-209
- 13) *Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.* Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopido-

- grel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001 Aug 18; 358(9281):527-33
- 14) *Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al.* CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Nov 20; 288(19):2411-20
 - 15) *Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al.* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159-168
 - 16) *Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Jun 10; 367(9526):1903-12
 - 17) *Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.* CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 Apr 20; 354(16):1706-17
 - 18) *Hallas J, Dall M, Andries A, et al.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006 Oct 7; 333(7571):726
 - 19) *Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, et al.* Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007 Aug 14; 177(4):347-5
 - 20) *Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al.* Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803-09
 - 21) *Park DW, Park SW, Park KH, et al.* Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98:352-356
 - 22) *Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30
 - 23) *Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al.* Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008 Feb 6; 299(5):532-9 Erratum in: *JAMA*. 2008 May 28; 299(20):2390
 - 24) *Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, et al.* Temporal pattern of ischemic events in relation to dual antiplatelet therapy in patients with unprotected left main coronary artery stenosis undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 7; 53(14):1176-81
 - 25) *Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al.* Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007 Aug 14; 116(7):745-54
 - 26) *Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369:667-678
 - 27) *de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al.* ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre TROMbosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008 Mar 11; 51(10):986-90
 - 28) *Chieffo A, Park SJ, Meliga E, et al.* Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. *Eur Heart J* 2008 Jun 18 29:2108
 - 29) *Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al.* Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jan 2; 39(1):9-14

- 30) *Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al.* Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246-251
- 31) *Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C.* Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1157-64
- 32) *Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al.* Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:27-33
- 33) *Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al.* Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:734-739
- 34) *Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al.* Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154:221-231
- 35) *Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.* Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr10; 49(14):1505-16
- 36) *Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al.* CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a Clopidogrel statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:291-295
- 37) *Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.* French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360:363-375
- 38) *Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354-362
- 39) *Pena A, Collet JP, Hulot JS, et al.* Can We Override Clopidogrel Resistance? *Circulation* Jun 2009; 119:2854-57
- 40) *Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3171-75
- 41) *Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al.* Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1820-26
- 42) *Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al.* Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with Clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1742-50
- 43) *Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al.* Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2312-17
- 44) *Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al.* The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1392-96
- 45) *Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al.* Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708-716
- 46) *Trenk D, Hochholzer W, Müller B, et al.* Antiplatelet response to the 150-mg maintenance dose of clopidogrel in patients with insufficient platelet inhibition after clopidogrel loading for elective coronary stent placement. *Euro Intervention* 2008 Aug; 4(2):214-21
- 47) *D'Urbano M, Barlocco F, Poli A, et al.* Unplanned surgery after drug eluting stent implantation: a strategy for safe temporary withdrawal of dual oral antiplatelet therapy. *Journal of Cardiovascular Medicine.* July 2008 9(7):737-741
- 48) *Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al.* Prevention of premature discontinua-

- tion of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:334-340
- 49) *Tantry US, Bliden KB, Gurbel PA.* AZD6140. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:225-9
 - 50) *CAPRIE Steering Committee.* A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348:1329-94
 - 51) *The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators.* Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502
 - 52) *Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al.* ACCF/ACG/ AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID Use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118:1894-1909
 - 53) *Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al.* A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel in Medco Outcomes Study. Society of Cardiovascular Angiography and Intervention 32nd Annual Scientific Sessions; Las Vegas, NV, USA; May 6, 2009
 - 54) *Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:256-60
 - 55) *Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2009; 360:411-3
 - 56) *Siller-Matula JM, Spiel MO, Lang IM, et al.* Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157:148. e1-5
 - 57) *O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al.* Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; published online Sept 1. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61525-7
 - 58) *Dirk Sibbing, Adnan Kastrati.* Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet* 2009 Sep 19; 374(9694):952-4