

QUANDO E COME IMPIEGARE I TEST DI AGGREGABILITÀ PIASTRINICA. LO STUDIO RECLOSE 2 ACS

D. Antonucci

**Cardiologia Invasiva 1,
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.**

Test in vitro sulla reattività piastrinica hanno dimostrato che esiste una notevole variabilità di risposta al clopidogrel e che, a seconda del test utilizzato, una quota oscillante tra il 15 ed il 40% dei pazienti ha una scarsa risposta (non responsività) al farmaco. Numerosi studi hanno dimostrato che la non responsività al clopidogrel è associata ad un aumento del rischio di trombosi dello stent in soggetti sottoposti ad angioplastica, e più in generale di eventi ischemici^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}. Ultimo in ordine di tempo è lo studio RECLOSE-2 ACS¹⁰.

Lo studio RECLOSE-2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01231035) ha, rispetto ai precedenti, alcune caratteristiche uniche: 1) è il primo studio che ha arruolato una popolazione di pazienti con sindrome coronarica acuta (angina instabile, infarto miocardico acuto non ST sopra- e ST sopraslivellato) che hanno ricevuto un trattamento percutaneo invasivo; studi precedenti hanno arruolato prevalentemente pazienti con malattia coronarica stabile; 2) ha un follow-up a lungo termine (minimo 2 anni, mediano 2.8 anni); studi precedenti hanno un follow-up a breve termine; 3) i pazienti identificati come non responder dopo un carico di 600 mg di clopidogrel ricevevano una dose aggiustata del farmaco in cronico fino a 300 mg/die o passavano a ticlopidina (fino a 1000 mg/die) in base alla risposta in vitro dei test di inibizione dell'aggregazione piastrinica; nessuno studio precedente aveva finora tentato di aggiustare la dose del farmaco sulla scorta dei risultati di ripetuti test di inibizione dell'aggregazione piastrinica.

In breve, l'ipotesi dello studio era che un'elevata reattività piastrinica residua dopo carico di clopidogrel fosse un marker di rischio a breve e a lungo termine di eventi ischemici ricorrenti, compresi la trombosi dello stent e la mortalità cardiaca. Lo studio ha arruolato: a) tutti i pazienti consecutivi con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica e stent coronarici, b) per i quali era disponibile la risposta al test di carico di 600 mg di clopidogrel utilizzando la light transmittance aggregometry e 10 micromol di ADP come agonista; c) che assumevano la doppia terapia antiaggregante piastrinica per almeno 6 mesi. L'end point primario dello

studio era un composito di eventi ischemici (morte cardiaca, infarto, stroke, rivascolarizzazione coronarica urgente per ricorrenza di ischemia). Principali end point secondari erano la mortalità cardiaca e la trombosi dello stent.

Lo studio ha arruolato 1.789 pazienti. Di questi, 240 (14%) erano non responder ed hanno seguito una terapia con dose di tienopiridina aumentata. I pazienti non responder rispetto ai responder avevano un'età più avanzata (71.7 ± 11.3 anni vs 68.6 ± 11.8 , $p < .001$), una più elevata incidenza di ipercolesterolemia (54% vs 43%, $p = .002$), di diabete (28% vs 19%, $p < .001$), di pregresso infarto (28% vs 16%, $p < .001$), di disfunzione ventricolare sinistra (39% vs 29%, $p = .002$), ed una ridotta incidenza di infarto miocardico acuto ST sopra (33% vs 48%, $p < .001$). Il 40% dei pazienti non responder rimanevano con elevata attività residua piastrinica anche dopo aggiustamento della dose di tienopiridinico.

Dopo un follow-up minimo di 2 anni (follow-up rate 99%) l'incidenza dell'end point primario era più elevata nei pazienti non responder al I test in vitro (14.6% vs 8.7%, $p = .003$). La differenza tra i 2 gruppi di pazienti era guidata dalla differenza in mortalità cardiaca, che era più del doppio nei non responder (9.7% vs 4.3%, $p < .001$), mentre non vi erano differenze significative negli altri eventi ischemici, infarto, stroke e rivascolarizzazione urgente. Ancora, l'incidenza della trombosi dello stent definita o probabile era più del doppio nei non responder (6% vs 2.9%, $p = .010$). La sopravvivenza cardiaca stimata a 3 anni era $87 \pm 2\%$ nei non responder, e $94 \pm 1\%$ nei responder (log rank $< .001$) (fig. 1). La landmark analy-

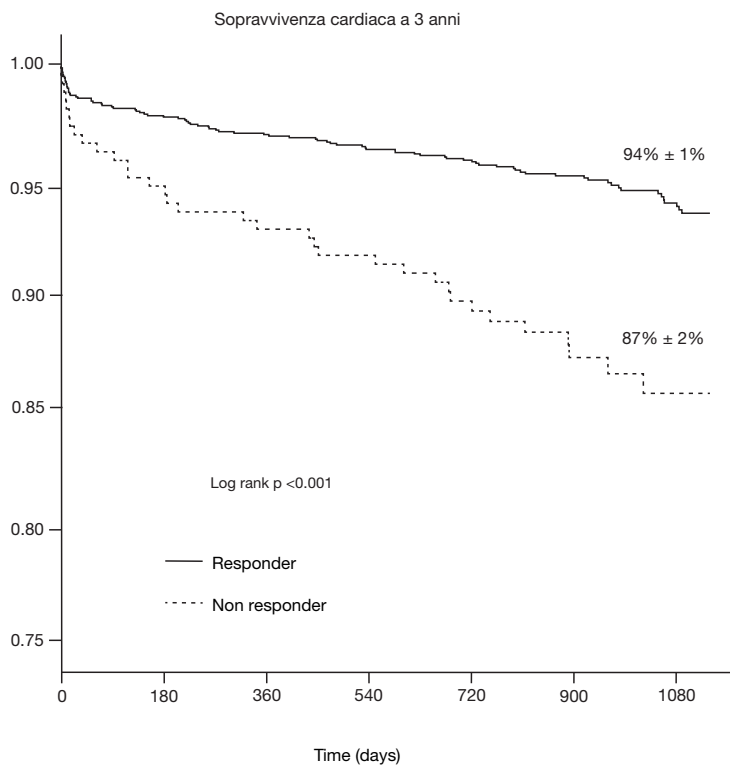


Fig. 1. Curve di sopravvivenza cardiaca a 3 anni dei responder e non responder.

sis con un cutoff temporale predefinito di 6 mesi dimostrava che il rischio di eventi ischemici era aumentato nei non responder sia nel breve che nel lungo termine (fig. 2). L'analisi multivariata dimostrava che la non responsività piastrinica era fattore di rischio indipendente sia dell'end point primario (HR 1.48, 95% CI 1.08-2.05, $p = .016$) che della mortalità cardiaca (HR 1.81, 95% CI 1.18-2.76, $p = .006$). Nell'ambito dei non responder, non vi erano differenze significative nell'end point primario e nella mortalità cardiaca tra i pazienti che avevano una normalizzazione del test in vitro dopo aggiustamento della terapia e quelli che rimanevano con elevata reattività piastrinica: end point primario 14.4% e 14.9% rispettivamente, $p = .911$; mortalità cardiaca 8.5% e 11.7% rispettivamente ($p = .409$).

Le principali conclusioni dello studio sono le seguenti: 1) un'elevata attività residua piastrinica dopo un carico di 600 mg di clopidogrel è un fattore di rischio di ricorrenza di eventi ischemici e di morte cardiaca in soggetti già trattati con angioplastica per sindrome coronarica acuta; 2) i tienopiridinici di prima generazione a dosi elevate possono modificare la risposta al test in vitro ma non modificano l'outcome clinico dei pazienti.

Le implicazioni cliniche del riconoscimento di un'abnorme attività piastrinica come fattore di rischio di morte e di eventi ischemici sono potenzialmente molto importanti. Tuttavia, rimangono diversi aspetti non chiariti né dal RECLOSE 2 né dagli studi precedenti. La prima riflessione dopo la dimostrazione che la non

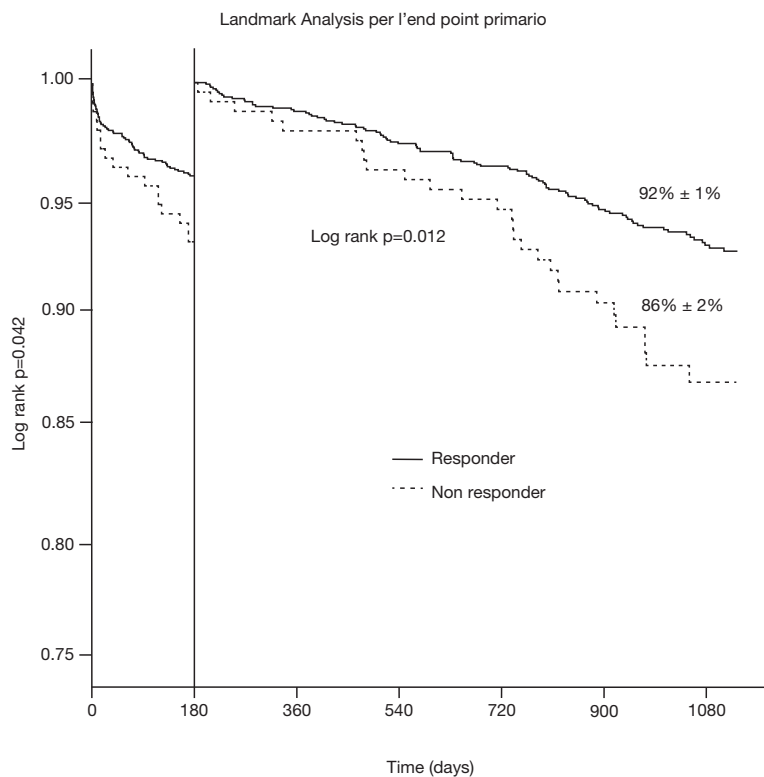


Fig. 2. Curve di sopravvivenza da eventi ischemici a 3 anni dei responder e non responder.

responsività al clopidogrel è un importante fattore di rischio di ricorrenza di ischemia, è che appare logico pensare che i nuovi tienopiridinici prasugrel e ticagrelor, che assicurano una risposta inibitoria molto più prevedibile e profonda, possano annullare questo fattore di rischio. Tuttavia manca ancora la dimostrazione che nei non responder al clopidogrel i nuovi tienopiridinici possano modificare l'outcome clinico oltre che i risultati dei test in vitro. Un secondo aspetto da chiarire, altrettanto importante, è che manca ancora l'identificazione del gold standard diagnostico per la misurazione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica e, nell'ambito di ciascuna metodica, manca la definizione del cut off ottimale per il riconoscimento dei soggetti ad elevato rischio trombotico. Questo spiega l'enorme variabilità dell'incidenza dei clopidogrel non responder nei diversi studi: dal 14% del RECLOSE 2 al 41% dello studio GRAVITAS, che ha utilizzato per la misurazione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica il VerifyNow¹¹. Soltanto quando questi due problemi saranno risolti, l'uso routinario dei test di inibizione piastrinica troverà indicazione per la corretta gestione del paziente con malattia coronarica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO et al.* Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:295-302
- 2) *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
- 3) *Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K et al.* Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POSTSTENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1820-26
- 4) *Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD.* Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1822-34
- 5) *Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR et al.* Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29:992-1000
- 6) *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
- 7) *Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M et al.* Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of post-procedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1630-36
- 8) *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
- 9) *Migliorini A, Valenti R, Marcucci R et al.* High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation* 2009; 120:2214-21
- 10) *Parodi G, Marcucci R, Valenti R et al.* High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011; 306:1215-23
- 11) *Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305:1097-1105