

Entità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica ed eventi clinici: nuove evidenze ottenute con prasugrel

Rosanna Abbate¹, Filippo Crea², Stefano De Servi³, Erica Filippi⁴, Gian Franco Gensini¹, Paolo Golino⁵, Stefano Savonitto⁶

¹Clinica Medica I, Cardiologia San Luca, AOU Careggi, Firenze, ²Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ³Emodinamica, Divisione di Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile, Legnano (MI), ⁴Direzione Medica, Eli Lilly Italia, Sesto Fiorentino (FI), ⁵Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi, Napoli e A.O. San Sebastiano, Caserta, ⁶Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Antiplatelet therapy;
Clopidogrel; Platelets;
Prasugrel.

Clopidogrel in combination with aspirin is the recommended standard of care for reducing the occurrence of cardiovascular events in patients presenting with acute coronary syndromes; these protective effects of clopidogrel have been shown both in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and in those treated with medical therapy alone. However, significant shortcomings still exist, including a delayed onset of action in platelet inhibition, individual response variability (with some patients being frankly hyporesponsive), and a prolonged time to recovery of platelet function following cessation of treatment. Among these, clopidogrel hyporesponsiveness seems to be particularly important, as a growing body of evidence suggests that residual platelet reactivity on clopidogrel is associated with a significant increase in the risk of developing adverse clinical events.

Prasugrel is a novel, third-generation oral thienopyridine that is a specific, irreversible antagonist of the platelet adenosine 5'-diphosphate P2Y₁₂ receptor. Prasugrel has more potent antiplatelet activity, faster onset of action, and less interpatient variability as compared to clopidogrel. These pharmacodynamic properties led prasugrel to be more effective in preventing ischemic events in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI in the setting of the recent TRITON-TIMI 38 study. However, the greater protective effects toward ischemic events were partially counterbalanced by an increased risk of bleeding, particularly in patients with history of transient ischemic attack/stroke, in those with body weight <60 kg and in those older than 74 years. A favorable net clinical benefit of prasugrel compared with clopidogrel has been shown.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2): 127-137)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 17 giugno 2009; nuova stesura il 27 agosto 2009; accettato l'11 settembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Erica Filippi

Direzione Medica
Eli Lilly Italia SpA
Via Gramsci, 731
50019 Sesto Fiorentino (FI)
E-mail:
filippi_eric@lilly.com

La doppia antiaggregazione piastrinica: evidenze dai trial clinici

La terapia antiaggregante piastrinica ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi ischemici in pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente evidente. L'aspirina è il farmaco di base: la metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration¹ ha portato alla conclusione che l'aspirina è efficace nei pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, ovvero quelli con infarto miocardico acuto o pregresso ictus ischemico, angina stabile o instabile, arteriopatia periferica o fibrillazione atriale¹. Sebbene la riduzione di morte, infarto miocardico e ictus ischemico in questi pazienti sia circa del 20%, globalmente la protezione con la sola aspirina in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare rimane insoddisfacente. Dal punto di vista fisiopatologico, infatti, l'aspirina inibisce una sola via di attivazione piastrinica, quella della ciclossigenasi². Da qui deriva il razionale dell'aggiunta all'aspirina di un secondo farmaco antiplastrinico

che può produrre benefici aggiuntivi in alcune condizioni cliniche³. Il clopidogrel (un derivato tienopiridinico antagonista del recettore P2Y₁₂) è stato confrontato con l'aspirina⁴ e valutato in associazione all'aspirina⁵⁻⁷. Rispetto al capostipite, ticlopidina, clopidogrel ha costituito un sicuro passo avanti per il migliore profilo di sicurezza⁸.

I benefici a breve e lungo termine della doppia antiaggregazione piastrinica sono stati ben dimostrati in studi svolti su una vasta popolazione di pazienti affetti da sindromi coronariche acute^{5,9,10} sottoposti o meno a procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI)^{6,11} (Tabella 1).

Nello studio CURE⁵, un totale di 12 562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) o placebo più aspirina (dose raccomandata 75-325 mg). Dopo un follow-up medio di 9 mesi, è stata valutata la frequenza dell'endpoint primario che includeva morte cardiovascolare,

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La doppia terapia antiaggregante si è dimostrata un trattamento efficace e sicuro, rispetto alla sola aspirina, nei pazienti con sindrome coronarica acuta ed in quelli sottoposti a procedura di rivascularizzazione coronarica. L'entità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con clopidogrel è, per le caratteristiche proprie del farmaco, molto variabile. Una persistente reattività piastrinica in doppia terapia antiaggregante è un fattore di rischio per successivi eventi ischemici. Un farmaco antiaggregante che, come prasugrel, determina una più intensa e più precoce inibizione dell'aggregazione piastrinica si associa ad una maggiore riduzione degli eventi ischemici a prezzo di un aumento del rischio di sanguinamento. Il profilo di sicurezza e conseguentemente il beneficio clinico netto sono apparsi migliori in pazienti privi di alcuni fattori di rischio per sanguinamento, quali pregresso attacco ischemico transitorio/ictus, peso <60 kg, età ≥75 anni.

Questioni aperte. Manca a tutt'oggi la dimostrazione che un intervento terapeutico antiaggregante, modulato sulla base dei test di funzionalità piastrinica, possa modificare l'esito clinico del singolo paziente.

Le ipotesi. Con la disponibilità di nuovi farmaci antiplastrinici, il clinico potrà essere orientato nelle scelte terapeutiche dalla storia clinica del paziente e/o da informazioni provenienti dalla ricerca in corso e futura.

Tabella 1. Studi clinici sull'associazione aspirina-clopidogrel nella cardiopatia ischemica.

	N. pazienti	Casistica
CURE ⁵	12 562	UA/NSTEMI
CREDO ⁶	2116	PCI elettiva
COMMIT ⁹	45 852	STEMI
CLARITY-TIMI 28 ¹⁰	3491	STEMI
PCI-CURE ¹¹ (sottostudio CURE)	2658	UA/NSTEMI sottoposti a PCI

NSTEMI = infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; PCI = procedura di rivascularizzazione coronarica percutanea; STEMI = infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; UA = angina instabile.

infarto miocardico non fatale, ictus (sia ischemico che emorragico). Un effetto positivo è stato dimostrato per il gruppo clopidogrel + aspirina, principalmente dovuto alla riduzione del rischio di infarto miocardico non fatale. I sanguinamenti maggiori e minori si sono verificati più spesso nel gruppo clopidogrel + aspirina rispetto alla sola aspirina.

Pazienti con sospetto infarto miocardico acuto e soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) sono stati arruolati nello studio COMMIT⁹, un trial randomizzato, controllato vs placebo. Un totale di 45 852 pazienti con sospetto infarto miocardico acuto sono stati randomizzati a ricevere aspirina (162 mg/die) + clopidogrel (75 mg/die) o aspirina + placebo per un totale di 28 giorni, in 1250 ospedali cinesi. I risultati hanno dimostrato che la doppia antiaggregazione riduce la mortalità e morbilità e che questi effetti positivi sono indipendenti da quelli degli altri trattamenti standard (come la terapia fibrinolitica e anticoagulante). I risultati hanno anche mostrato che la doppia antiaggrega-

zione è un trattamento sicuro, senza apparente aumento dei sanguinamenti maggiori, anche quando somministrato insieme alla terapia fibrinolitica e/o a pazienti di età avanzata.

Nello studio CLARITY-TIMI 28¹⁰, l'aggiunta di clopidogrel (carico di 300 mg, seguito da 75 mg/die) all'aspirina in 3491 pazienti con STEMI trattati con terapia fibrinolitica, non ha mostrato un effetto apparente sulla percentuale di risoluzione del tratto ST elevato (come surrogato di reperfusion) a 180 min dal trattamento; tuttavia, ha determinato una riduzione altamente significativa del 36% del rischio di morte, infarto od occlusione dell'arteria infartuale all'angiografia a una mediana di 84h dalla somministrazione e una riduzione del 20% a 30 giorni dell'endpoint composito di morte, infarto ricorrente e rivascularizzazione urgente. La somministrazione di clopidogrel per 30 giorni in questo studio non è stata associata ad un significativo rischio di sanguinamento.

Il PCI-CURE¹¹ è un sottostudio prospettico del trial CURE⁵ che ha valutato in 2658 pazienti: 1) se i pazienti randomizzati a clopidogrel avessero benefici dal pretrattamento con clopidogrel prima dell'angioplastica; 2) se una doppia antiaggregazione a lungo termine (mediana 9 mesi) dopo la rivascularizzazione coronarica fosse superiore al placebo. I risultati globali dalla randomizzazione alla fine del follow-up (mediana 9 mesi; range massimo 1 anno) hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 31% dell'incidenza cumulativa di morte cardiovascolare e infarto miocardico [12.6 vs 8.8%; rischio relativo (RR) 0.69, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.54-0.87, p = 0.002]. In un'analisi in cui sono stati esaminati solo i pazienti in cui è stato impiantato uno stent, la riduzione dell'endpoint primario con il pretrattamento con clopidogrel è stata del 44% (p = 0.017). Nel successivo follow-up (>30 giorni-1 anno), si è confermato un beneficio statisticamente significativo di clopidogrel rispetto a placebo nell'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico o riospedalizzazione (RR 0.86, p <0.05). Un anno dopo la pubblicazione dei risultati dello studio PCI-CURE, il trial CREDO⁶ ha dimostrato: 1) l'efficacia e la sicurezza della terapia con clopidogrel per 1 anno dopo angioplastica con impianto di stent; 2) con un'analisi *post-hoc*, l'efficacia e la sicurezza di un carico di clopidogrel somministrato almeno 6h prima della procedura. La randomizzazione al trattamento con la doppia antiaggregazione a lungo termine (1 anno) è risultata, infatti, associata ad una riduzione del 26.9% (IC 95% 3.9-44.4%, p = 0.02) nel rischio relativo dell'endpoint combinato morte, infarto miocardico ed ictus ischemico.

Reattività piastrinica residua in terapia antiaggregante: oltre il concetto di "resistenza"

Il problema del dosaggio del clopidogrel e dell'aspirina, ottimale per la riduzione degli eventi ischemici, richiama quello, ugualmente complesso, della cosiddetta "resistenza" agli agenti antiaggreganti¹². È stato ormai chiaramente dimostrato come esista una grande variabilità nella capacità di questi farmaci di ridurre la funzionalità piastrinica, misurata in termini di aggregazione indotta da vari agonisti (acido arachidonico, ADP, collagene, peptide ago-

nista del recettore per la trombina, ecc.)^{13,14}. La grande maggioranza degli studi hanno come oggetto l'aggregazione indotta da ADP che risente maggiormente dell'azione del clopidogrel, mentre gli studi sull'aggregazione indotta da acido arachidonico, che risente maggiormente dell'effetto dell'acido acetilsalicilico, sono meno numerosi.

Molteplici segnali mediano l'attivazione piastrinica ed il verificarsi di eventi trombotici. Perciò una strategia di trattamento diretta contro una singola via non può garantire la prevenzione di tutti gli eventi collegati con l'aggregazione piastrinica. D'altra parte, poiché la trombosi deriva da molteplici vie, il verificarsi di un nuovo evento in corso di terapia non può essere considerato evidenza sufficiente di resistenza al farmaco.

Da un punto di vista farmacologico, la resistenza ad un farmaco può essere definita solo sulla base della misura del grado di inibizione dello specifico *target* d'azione di quel farmaco. Accanto a questo, abbiamo a disposizione la valutazione della funzione piastrinica come marcatore di "vulnerabilità" del paziente ad alto rischio vascolare: clinicamente interessa valutare quanto la funzione piastrinica e l'entità dell'inibizione della funzione piastrinica ottenuta dalla terapia antiaggregante siano possibili predittori di eventi clinici avversi. Perciò è utile superare il concetto di resistenza e considerare quello di reattività piastrinica residua in terapia antiaggregante. Un numero crescente di lavori mette in relazione l'estensione e la variabilità della reattività piastrinica residua con la comparsa di eventi cardiovascolari in corso di terapia con clopidogrel.

Il livello ottimale di inibizione piastrinica per prevenire gli eventi cardiovascolari varia con la situazione clinica e non esiste un livello di inibizione universalmente accettato per identificare i pazienti ad alto rischio per eventi clinici avversi nelle diverse condizioni cliniche. Sono in corso studi clinici per valutare se l'ottenimento di uno specifico livello di inibizione piastrinica possa rappresentare una strategia sicura ed efficace. Questi studi potranno dare indicazioni sull'utilità di un possibile monitoraggio della terapia antiaggregante per prevenire eventi clinici avversi in pazienti con cardiopatia ischemica o altre condizioni cliniche. A causa dell'improprio uso del termine "resistenza" e dei differenti metodi per misurare l'inibizione piastrinica, le linee guida attuali non raccomandano l'uso di test di funzione piastrinica per monitorare l'effetto inibitorio dei farmaci antiplastrinici e guidare le terapie¹⁵.

Possibili cause di persistente attività piastrinica

Numerosi fattori possono essere causa di una reattività piastrinica residua nel corso di terapia antiaggregante.

Non compliance del paziente

È stato stimato che almeno il 20% dei pazienti non segue correttamente le prescrizioni terapeutiche¹⁶. Per questo aspetto, è cruciale distinguere le condizioni acute, in cui la terapia antiaggregante è somministrata in ambito ospedaliero, e le condizioni croniche in cui effettivamente l'aderenza alla terapia, specialmente in pazienti anziani con comorbilità e numerose prescrizioni, può assumere un ruolo rilevante¹⁷. Una breve durata della terapia antiaggregante può dipendere altresì dalla decisione del medico, motivata dall'insorgenza di effetti collaterali, e/o da terapie o interventi concomitanti, o da ragioni economiche.

Interazione con altri farmaci

Clopidogrel è un profarmaco che è metabolizzato da isoenzimi del citocromo P450 epatico ad un metabolita attivo capace di inibire in modo irreversibile il legame dell'ADP al recettore P2Y12 sulla piastrina. Solo il 15% circa della dose di clopidogrel assorbita è convertita nel metabolita attivo, in particolare dall'azione del citocromo P3A4 (CYP3A4). La stimolazione dell'attività del CYP3A4 da parte della rifampicina aumenta l'inibizione piastrinica indotta dal clopidogrel, mentre molecole (come l'eritromicina o la troleandomicina) che competono con il clopidogrel per il CYP3A4 riducono l'entità dell'inibizione piastrinica a parità di dosaggio di clopidogrel^{18,19}. A tal proposito, è stata accuratamente indagata la possibile interazione tra clopidogrel e statine. L'atorvastatina è la statina lipofila più frequentemente studiata nei trial con clopidogrel. Essa, dopo essere convertita nella forma lattone, acquista un'alta affinità con il CYP3A4, competendo quindi con il clopidogrel per il legame con l'enzima. I dati riportati in letteratura sono contrastanti: Lau et al.²⁰ hanno dimostrato che l'atorvastatina produce una riduzione statisticamente significativa e dose-dipendente dell'inibizione piastrinica (la percentuale di aggregazione piastrinica, a parità di dosaggio di clopidogrel, era circa del 58% con 10 mg di atorvastatina, e saliva all'89% con 40 mg). Nello studio, la pravastatina, che non viene metabolizzata a livello epatico, non produceva alcun effetto significativo sull'inibizione piastrinica indotta dal clopidogrel. Studi successivi hanno invece negato l'importanza di questa interazione: le analisi retrospettive sui dati riportati da più trial clinici, tra cui CREDO⁶, PRONTO²¹ e MITRA PLUS²², non hanno documentato una significativa influenza delle statine (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, cerivastatina) sugli effetti di inibizione della funzionalità piastrinica da parte di clopidogrel né un'influenza sfavorevole dell'associazione statine-clopidogrel sulla comparsa di eventi cardiovascolari maggiori rispetto all'assunzione del solo clopidogrel^{23,24}. Oltre agli isoenzimi CYP3A, è stato dimostrato un coinvolgimento di CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2 nella conversione di clopidogrel a metabolita attivo²⁵. A questo proposito, dati recenti hanno evidenziato un'ulteriore interazione tra farmaci a livello del CYP2C19: dal momento che clopidogrel è metabolizzato dal CYP2C19, è prevedibile che l'impiego di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima dia luogo a ridotti livelli del metabolita attivo di clopidogrel e a una conseguente riduzione della sua efficacia clinica. Un esempio di farmaco inibitore del CYP2C19 è l'inibitore di pompa protonica omeprazolo; in effetti, Gilard et al.²⁶ hanno riportato che la contemporanea somministrazione di clopidogrel e omeprazolo si associa a una minor inibizione piastrinica a livello del recettore P2Y12. I farmaci inibitori di pompa sono spesso somministrati insieme a clopidogrel per ridurre il rischio di sanguinamento gastrointestinale, rendendo questa interazione di particolare rilevanza clinica: alcuni dati confermerebbero un'associazione tra uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel da un lato ed esiti clinici sfavorevoli dall'altro^{27,28}, mentre tale associazione è stata osservata in modo non costante con altri inibitori di pompa^{29,30}. Per questo, sarebbe auspicabile la conduzione di studi randomizzati che confermino o meno questi risultati. In attesa di dati ulteriori, le osservazioni disponibili hanno spinto le agenzie

regolatorie FDA ed EMEA ad emettere un avviso di cautela^{31,32} relativo alla somministrazione di clopidogrel insieme alla classe degli inibitori di pompa.

Assorbimento intestinale

Taubert et al.³³ hanno concluso, sulla base della misura in individui apparentemente sani dei livelli dei metaboliti liberi di clopidogrel sia attivi che inattivi, che l'assorbimento intestinale è il principale fattore determinante la produzione dei metaboliti attivi. Questi risultati sono coerenti con quelli riportati dal trial ISAR-CHOICE³⁴: confrontando, infatti, gli effetti di dosi di carico crescenti di clopidogrel (300, 600 e 900 mg) sull'inibizione della risposta piastrinica è stato dimostrato che non ci sono vantaggi ulteriori nella somministrazione di dosi superiori a 600 mg, poiché non si ottiene un corrispondente aumento delle concentrazioni del metabolita attivo e del farmaco non modificato nel plasma. Questo suggerisce che l'assorbimento intestinale del farmaco non aumenta in maniera significativa per dosi di carico che eccedono i 600 mg³⁴.

Polimorfismi a carico dei geni codificanti le isoforme del citocromo epatico P450

Sono stati identificati più di 30 polimorfismi diversi nel gene per il CYP3A4³⁵. In due studi recenti^{36,37} la variante allelica del CYP2C19*2 (allele 681A), responsabile della trasformazione metabolica di clopidogrel da profarmaco a metabolita attivo, è risultata associata ad un'alterata inibizione piastrinica in risposta al clopidogrel in uomini sani. In 1419 pazienti con sindrome coronarica acuta che utilizzavano una doppia terapia antiaggregante, l'allele 2C19*2 del gene CYP2C19 è risultato un predittore indipendente di reattività piastrinica residua³⁸. Questo allele è anche risultato associato, in modo indipendente dal fenotipo "funzione piastrinica", al rischio di eventi clinici avversi (trombosi su stent e morte cardiovascolare) nei pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato inclusi nel RECLOSE trial³⁹. Tre lavori comparsi contemporaneamente in letteratura hanno dimostrato, su un ampio numero di pazienti, che questa variante allelica è associata ad un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari in corso di trattamento con clopidogrel⁴⁰⁻⁴². Su 1477 pazienti con sindrome coronarica acuta arruolati nel TRITON-TIMI 38, Mega et al.⁴⁰ hanno dimostrato che i portatori dell'allele CYP2C19 a funzione ridotta avevano livelli significativamente più bassi di metabolita attivo, una ridotta inibizione piastrinica ed una più elevata frequenza di eventi cardiovascolari maggiori. Analogamente Simon et al.⁴¹ hanno dimostrato, su 2208 pazienti con infarto miocardico acuto, una frequenza significativamente maggiore di eventi avversi al follow-up nei portatori di tali varianti alleliche. Lo stesso risultato è stato ottenuto da Collet et al.⁴² su 259 pazienti con infarto miocardico acuto di età <45 anni. Più recentemente, i portatori di questa variante in terapia con clopidogrel sono stati associati ad un rischio significativamente più elevato di trombosi intrastent a 30 giorni⁴³.

Predittori clinici

Il diabete mellito, la sindrome coronarica acuta, l'obesità e la ridotta funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <40%) sono associati ad una maggiore prevalenza di reattività piastrinica residua in terapia antiaggregante⁴⁴.

La sindrome coronarica acuta è una condizione in cui la reattività piastrinica è aumentata a causa dell'aumentato turnover piastrinico, documentato, tra l'altro dalla presenza di piastrine reticolate⁴⁵. Anche il diabete e l'insufficienza cardiaca sono condizioni notoriamente associate ad un'aumentata reattività piastrinica che può giustificare ed, almeno in parte, rendere ragione della maggior prevalenza di reattività piastrinica residua in corso di terapia antiaggregante^{46,47}.

Non va dimenticato, infine, il ruolo dell'infiammazione, che si è dimostrata associata, in modo significativo, all'elevata prevalenza di reattività piastrinica residua, osservata nelle sindromi coronariche acute e nel diabete. I livelli delle citochine proinfiammatorie, così come dei marcatori più grossolani di infiammazione, quali la velocità di eritrosedimentazione ed il numero di globuli bianchi, sono infatti significativamente più elevati nei pazienti con reattività piastrinica residua^{44,48}.

Reattività piastrinica residua in terapia con clopidogrel ed eventi clinici

Sono numerosi in letteratura i lavori che hanno riportato un aumentato rischio di eventi clinici avversi in pazienti con reattività piastrinica residua in terapia con clopidogrel. Gli studi che hanno analizzato questi parametri utilizzavano metodi di valutazione diversi e si sono svolti su pazienti talvolta molto diversi tra loro, limitando quindi la loro effettiva utilità. Tuttavia, aldilà di queste limitazioni, ciò che emerge è che un'attività piastrinica residua elevata rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Nel 2007 è comparsa la prima metanalisi⁴⁹ sui dati fino ad allora presenti in letteratura, che ha quantificato l'aumento del rischio cardiovascolare associato a ridotta risposta a clopidogrel in un odds ratio 8.0 (IC 95% 3.4-19.1) su un totale di 1025 pazienti sottoposti a PCI con impianto di stent. La significativa eterogeneità degli studi è un limite di questa metanalisi e riflette la variabilità di metodi e casistiche presenti in letteratura. Dopo la pubblicazione di questa metanalisi, sono comparsi molti altri lavori⁵⁰⁻⁵⁶ che, su un totale di 3271 pazienti, hanno tutti confermato l'associazione tra reattività piastrinica residua in terapia con clopidogrel ed aumento di eventi clinici avversi al follow-up. In particolare, i dati del RECLOSE trial⁵² hanno mostrato che una ridotta risposta a clopidogrel – misurata tramite aggregazione indotta da 10 µM ADP – è un predittore indipendente di trombosi su stent e morte cardiovascolare in 804 pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato. Una successiva analisi della stessa casistica⁵⁷ ha dimostrato come il predittore più forte sia per l'endpoint primario che secondario (trombosi su stent; trombosi su stent + morte cardiovascolare) fosse la presenza di una ridotta risposta sia al clopidogrel che all'aspirina, misurata tramite aggregazione indotta da ADP e da acido arachidonico, sottolineando come sia un'iperreattività piastrinica globale ad identificare i pazienti "vulnerabili" e perciò a maggior rischio di recidive.

Una grande attenzione è stata poi indirizzata da vari gruppi di ricerca alla validazione clinica di metodiche *point-of-care*, in particolare il sistema VerifyNow P2Y12 (Accumetrics, San Diego, CA, USA) per il quale sono attual-

mente disponibili il numero più elevato di dati prospettici. Dopo la dimostrazione che questo test, utilizzabile al letto del paziente, presenta una buona concordanza con l'aggregazione piastrinica indotta da ADP 10 μM ⁵⁸, sono comparsi i dati sull'associazione con eventi clinici al follow-up. Price et al.⁵⁴, su 380 pazienti sottoposti a PCI con impianto di stent metallico e medicato, hanno mostrato che la reattività piastrinica residua in corso di clopidogrel, misurata con questa metodica, è associata ad un aumento significativo del rischio di eventi ischemici avversi ad un follow-up di 6 mesi. Lo studio ARMYDA-PRO⁵⁵, su 160 pazienti, ha riportato un'associazione significativa ed indipendente tra reattività piastrinica residua misurata con VerifyNow P2Y12 ed eventi avversi a 30 giorni di follow-up (morte, trombosi su stent, reinfarto e infarto periprocedurale). Infine, questi risultati sono stati confermati su un'ampia casistica di 683 pazienti con sindrome coronarica acuta seguiti ad un follow-up di 12 mesi⁵⁶.

Manca ad oggi la conclusione che molti si attendono da questo percorso di studio: la dimostrazione che un intervento terapeutico modulato sulla base dei test di funzionalità piastrinica possa modificare l'esito clinico del singolo paziente.

Prasugrel

Prasugrel è una tienopiridina orale di terza generazione, specifico ed irreversibile antagonista del recettore piastrinico ADP P2Y12⁵⁹. I risultati clinici attualmente disponibili, insieme al profilo farmacologico di prasugrel, confermano la potenzialità di questo agente nel superare le limitazioni associate all'uso di clopidogrel.

Profilo farmacologico

Gli studi di fase I hanno mostrato che una dose di carico di 60 mg di prasugrel, seguita da ripetute dosi di 10 mg, determinano una inibizione piastrinica indotta da ADP maggiore rispetto a 300 mg di clopidogrel, seguiti da ripetute dosi di 75 mg⁶⁰. L'effetto inibitorio massimo sull'aggregazione piastrinica indotta da ADP 20 μM è più elevato per prasugrel rispetto a clopidogrel (inibizione media 79 vs 35%, $p < 0.001$) e più rapido, con effetto significativo evidenziabile già entro 15 min con ADP 5 μM ed un effetto massimo entro 60 min contro le 4-6h di clopidogrel. L'incidenza di *non-responder* al farmaco (definiti come <25% di inibizione piastrinica con ADP μM) si è dimostrata minore con una dose di carico di 60 mg di prasugrel seguita da 10 mg/die rispetto a 300 mg di clopidogrel seguita da 75 mg/die^{60,61}. La dose di carico di 60 mg di prasugrel determina una inibizione piastrinica più precoce ed intensa rispetto alle dosi di carico sia di 300 mg che di 600 mg di clopidogrel⁶².

Sia clopidogrel che prasugrel sono profarmaci e necessitano di essere convertiti a metaboliti attivi. La più efficace inibizione piastrinica ottenuta con prasugrel dipende dalla più efficiente generazione del metabolita attivo^{60,63}.

In uno studio di fase Ib⁶⁴, inoltre, 110 pazienti con cardiopatia ischemica stabile in trattamento con aspirina, sono stati randomizzati a ricevere una dose di carico di clopidogrel di 600 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die, oppure una dose di carico di 60 mg di prasugrel

seguita da una dose di mantenimento di 10 mg/die. In questo studio il livello di picco del metabolita attivo è risultato più precoce ed elevato con prasugrel rispetto a clopidogrel; di conseguenza, il valore medio dei valori di aggregazione piastrinica massima è risultato significativamente inferiore per prasugrel rispetto a clopidogrel sia a 2h dopo la dose di carico (31 vs 55%) che durante la dose di mantenimento (42% per prasugrel vs 54% per clopidogrel). I risultati ottenuti confermano che, anche in pazienti in trattamento con aspirina, prasugrel determina una più precoce, intensa e omogenea inibizione dell'aggregazione piastrinica mediata dal recettore P2Y12. Sotto il profilo farmacocinetico e farmacodinamico, uno studio condotto su pazienti con coronaropatia stabile ha confermato che le variazioni del gene che codifica il CYP2C19 si traducono in una ridotta esposizione al metabolita attivo del clopidogrel e ad una corrispondente riduzione dell'inibizione del recettore piastrinico P2Y12; queste variazioni non sono risultate correlate con alterazioni nella risposta a prasugrel⁶⁵. In accordo con queste osservazioni, nel sottogruppo di 1466 pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con prasugrel, arruolati nello studio di fase III, non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra la presenza di varianti genetiche funzionali del CYP di comune riscontro e il rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus⁶⁶.

Scelta della dose

Lo studio di fase II JUMBO-TIMI 26⁶⁷ ha rilevato che prasugrel ha un profilo soddisfacente di sicurezza, se paragonato con clopidogrel, in quanto non si sono osservate differenze significative delle complicanze emorragiche; d'altro canto i risultati di questo studio hanno suggerito che i pazienti trattati con prasugrel potessero avere una riduzione degli eventi cardiaci avversi a 30 giorni rispetto a quelli trattati con clopidogrel. Nello studio PRINCIPLE-TIMI 44⁶⁸, con disegno *cross-over*, 210 pazienti sottoposti a PCI elettiva sono stati randomizzati a 600 mg clopidogrel vs 60 mg prasugrel, seguiti da 150 mg/die clopidogrel vs 10 mg/die prasugrel per 14 giorni, con successivo incrocio dei trattamenti per altri 14 giorni: si tratta del primo studio di fase II ad aver confrontato prasugrel con una dose di mantenimento di clopidogrel superiore a quella approvata. Lo studio ha esteso le precedenti osservazioni sulla superiorità farmacologica di una dose di mantenimento di 10 mg/die di prasugrel rispetto ad una dose raddoppiata (150 mg/die) di clopidogrel, dimostrando una maggior inibizione della funzione piastrinica, con una minor percentuale di soggetti definiti come "iporesponsivi alle tienopiridine" in base a due diverse definizioni prespecificate.

Studi di fase III: efficacia clinica e rapporto rischio-beneficio

Il TRITON-TIMI 38^{69,70} è uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico (707 centri in 30 nazioni), che ha confrontato prasugrel con clopidogrel in 13 608 pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a PCI: lo studio ha incluso 10 074 pazienti con angina instabile (UA), a medio-alto rischio o con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e 3534 pazienti con STEMI. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con prasugrel (60 mg dose di carico se-

guita da 10 mg/die) o clopidogrel (300 mg dose di carico seguita da 75 mg/die) per un periodo da 6 a 15 mesi, con una durata di terapia mediana di 14.5 mesi. La scelta dei dosaggi per i farmaci in studio è stata basata sui dati di farmacodinamica e di sicurezza derivati dagli studi sopra citati^{64,70}. I pazienti con UA/NSTEMI entro 72h dalla comparsa dei sintomi o con STEMI subacuto (≥ 12 h a 14 giorni dalla comparsa dei sintomi) sono stati randomizzati dopo valutazione dell'anatomia del circolo coronarico, allo scopo di minimizzare il rischio emorragico in pazienti sottoposti a intervento di bypass aortocoronarico (CABG). Ciò ha permesso anche di trarre vantaggio dagli attributi farmacodinamici della molecola (maggiore rapidità, ampiezza e riproducibilità della risposta piastrinica), che fanno sì che prasugrel espliciti un effetto antiplastrinico significativo già a 30 min dalla somministrazione⁷¹. Lo studio TRITON-TIMI 38, pertanto, non è stato disegnato per raccogliere dati relativi al prasugrel in un contesto di pre-trattamento, ma per valutarne l'efficacia nella rapida gestione interventistica dei pazienti con sindrome coronarica acuta ad alto rischio. I pazienti con STEMI entro 12h dalla comparsa dei sintomi e programmati per una PCI primaria potevano essere randomizzati senza conoscenza del quadro coronarico. In tutti i pazienti, la dose di carico poteva essere somministrata in qualsiasi momento a partire dalla randomizzazione, da 24h prima della PCI fino a 1h dopo che il paziente aveva lasciato il laboratorio interventistico⁷⁰⁻⁷³. La tempistica di somministrazione della dose di carico di clopidogrel non rispecchia le linee guida attualmente in vigore per le sindromi NSTEMI [CHMP Assessment Report⁷³ ed Eli Lilly, *data on file*].

L'endpoint primario di efficacia (morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico non fatale) si è verificato in 781 pazienti (12.1%) nel gruppo clopidogrel ed in 643 pazienti (9.9%) nel gruppo prasugrel [hazard ratio (HR) per prasugrel vs clopidogrel 0.81, IC 95% 0.73-0.90, $p < 0.001$], a confermare l'ipotesi primaria di efficacia superiore del prasugrel. Una significativa riduzione dell'endpoint primario era presente nel gruppo trattato con prasugrel fin dal primo tempo di rilevazione pre-stabilito, 3 giorni dopo la randomizzazione (5.6% nel gruppo clopidogrel vs 4.7% nel gruppo prasugrel; HR 0.82, IC 95% 0.71-0.96, $p = 0.01$), e persisteva per tutto il periodo di follow-up. La riduzione nella frequenza di infarto miocardico precoce in assenza di un pretrattamento è ve-

rosimilmente legata alla più precoce comparsa di attività antiaggregante con prasugrel e alla maggiore intensità dell'inibizione, associate a una minore variabilità. Dal terzo giorno fino alla fine dello studio, l'endpoint primario si è verificato nel 6.9% dei pazienti in clopidogrel e nel 5.6% di quelli in prasugrel (HR 0.80, IC 95% 0.70-0.93, $p = 0.003$). La significativa riduzione nella frequenza degli eventi ischemici anche oltre i 3 giorni di terapia dimostra il persistente benefico anche nella terapia di mantenimento, quando viene raggiunto un livello costante di inibizione della funzione piastrinica. La riduzione nella frequenza dell'endpoint primario di efficacia a favore del gruppo prasugrel era presente sia nei pazienti con UA/NSTEMI (HR 0.82, IC 95% 0.73-0.93, $p = 0.002$) che in quelli con STEMI (HR 0.79, IC 95% 0.65-0.97, $p = 0.02$)⁷⁴. Anche l'analisi degli endpoint secondari prespecificati, compresa la trombosi dello stent, è risultata a favore di prasugrel (Tabella 2).

I sanguinamenti maggiori, secondo il criterio TIMI, sono stati documentati nel 2.4% dei pazienti in prasugrel e nell'1.8% di quelli in clopidogrel, con una differenza statisticamente significativa (HR 1.32, IC 95% 1.03-1.68, $p = 0.03$). Anche la frequenza dei sanguinamenti gravi era più elevata nel gruppo prasugrel rispetto a clopidogrel (1.4 vs 0.9%, $p = 0.01$) con una significatività statistica di maggior prevalenza per i sanguinamenti fatali a carico del gruppo prasugrel (0.4 vs 0.1%, $p = 0.002$). Nei 437 pazienti sottoposti a CABG, la percentuale di sanguinamento maggiore o minore (TIMI) correlato a CABG è stata del 14.1% con prasugrel e del 4.5% con clopidogrel. Il maggior rischio di sanguinamento associato a prasugrel è perdurato per 7 giorni dall'ultima dose di farmaco in studio, mentre oltre 7 giorni dall'interruzione del medicinale, le percentuali di sanguinamento CABG-correlato sono risultate simili tra i due gruppi di trattamento⁷². Per i pazienti sottoposti a CABG entro i 7 giorni dall'ultima dose di farmaco, non si sono osservate differenze in termini di mortalità per qualunque causa fra i due gruppi di trattamento⁷⁵. I benefici e i rischi di prasugrel devono essere attentamente valutati in quei pazienti la cui anatomia coronarica non è stata definita ed è possibile un intervento di CABG urgente⁷²; in caso di scarsa probabilità di ricorso al CABG, il trattamento con prasugrel può essere preso in considerazione anche prima della conoscenza del quadro coronarografico⁷⁵.

Considerando insieme protezione antischemica e rischio emorragico, il beneficio clinico netto è risultato in fa-

Tabella 2. TRITON-TIMI 38: endpoint di efficacia nell'intera popolazione a 15 mesi.

Endpoint	Prasugrel	Clopidogrel	HR per prasugrel (IC 95%)	p
Morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale	643 (9.9%)	791 (12.1%)	0.81 (0.73-0.90)	<0.001
Morte cardiovascolare	133 (2.1%)	150 (2.4%)	0.89 (0.70-1.12)	0.31
IMA non fatale	475 (7.3%)	620 (9.5%)	0.76 (0.67-0.85)	<0.001
Ictus non fatale	61 (1.0%)	60 (1.0%)	1.02 (0.71-1.45)	0.93
Morte totale	188 (3.0%)	197 (3.2%)	0.95 (0.78-1.16)	0.64
Morte cardiovascolare, IMA non fatale o rivascularizzazione urgente del vaso target	652 (10%)	798 (12.3%)	0.81 (0.73-0.89)	<0.001
Morte totale, IMA non fatale, ictus non fatale	692 (10.7%)	822 (12.7%)	0.83 (0.75-0.92)	<0.001
Trombosi su stent*	68 (1.1%)	142 (2.4%)	0.48 (0.36-0.64)	<0.001

HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; IMA = infarto miocardico acuto.

*definita come certa o probabile in accordo alla definizione dell'Academic Research Consortium.

vore di prasugrel sia durante i primi 3 giorni che dai 3 giorni fino alla fine dello studio⁷⁶.

Un'analisi successiva ha mostrato che alcuni sottogruppi di pazienti possono essere più sensibili all'aumentata attività antiplastrinica del prasugrel. In particolare, un'analisi *post-hoc* ha identificato tre sottogruppi con maggior rischio di sanguinamento e conseguente minor beneficio clinico netto rispetto al resto della popolazione: pazienti con storia di attacco ischemico transitorio/ictus ischemico, soggetti di età ≥ 75 anni e coloro che hanno peso corporeo < 60 kg (Tabella 3). Tra questi:

- l'eccesso di rischio emorragico è stato tale da controindicare il trattamento con prasugrel nei pazienti con pregresso attacco ischemico transitorio/ictus;
- nei pazienti ≥ 75 anni gli eventi emorragici sono risultati riconducibili in parte a una maggiore esposizione (in relazione al peso corporeo), nel contesto di una maggiore suscettibilità al sanguinamento. L'uso di prasugrel non è generalmente raccomandato in pazienti di età ≥ 75 anni, ma se il medico lo ritiene necessario dopo attenta valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio, deve utilizzare la dose di mantenimento di 5 mg;
- per i pazienti < 60 kg gli eventi emorragici sono risultati associati a una maggior esposizione al metabolita attivo, per cui viene attualmente consigliato un dosaggio di mantenimento di 5 mg.

I dati a sostegno del dosaggio di 5 mg provengono da analisi farmacocinetiche/farmacodinamiche e non sono al momento disponibili dati clinici prospettici^{72,73}.

Nei pazienti privi delle tre caratteristiche sopra citate, in cui è stato recentemente autorizzato il dosaggio di mantenimento di 10 mg per una durata di 12 mesi, la frequenza dei sanguinamenti TIMI maggiori e a rischio di morte non CABG-correlati sono risultati numericamente, ma non statisticamente, maggiori nel gruppo trattato con prasugrel rispetto a clopidogrel. I corrispondenti valori di NNT (numero di pazienti che è necessario trattare per evitare un evento dell'endpoint composito, morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatali in più rispetto alla terapia di riferimento) e NNH (numero di pazienti che è necessario trattare per osservare un sanguinamento maggiore TIMI non CABG-correlato in più rispetto alla terapia di riferimento) sono risultati, rispettivamente, 39 e 312⁷³.

Poiché il trattamento con prasugrel ha prodotto una più precoce e più elevata inibizione della funzione piastrinica,

così come una minor variabilità individuale ed un minor numero di soggetti identificati come iporesponsivi al trattamento con tienopiridine, l'implicazione clinica che deriva dal TRITON-TIMI 38 è una conferma della correlazione tra caratteristiche dell'inibizione piastrinica ed esiti clinici in pazienti con sindrome coronarica acuta e sottoposti a PCI. Analisi successive, svolte su diverse sottopopolazioni, hanno dimostrato una coerenza dell'effetto di prasugrel nei principali sottogruppi specificati, quali quelli dei pazienti affetti da diabete mellito⁷⁷ e quelli sottoposti a rivascolarizzazione con impianto di stent⁷⁸.

Un possibile approccio nel futuro potrà essere quello di individualizzare la terapia antiplastrinica sulla base dei test di funzionalità piastrinica o del profilo farmacogenomico. Ulteriori opzioni terapeutiche per i pazienti con sindromi coronariche acute con e senza soprasslivellamento del tratto ST potranno giungere dai risultati di altri studi con tienopiridine (come lo studio PLATO)⁷⁹ o con altri farmaci attivi sul recettore P2Y₁₂⁸⁰.

Più recentemente, gli autori dello studio TRITON-TIMI 38 hanno effettuato un'interessante ulteriore analisi dei dati a loro disposizione relativi a quei pazienti che, esclusi dall'analisi primaria dopo il primo evento (come da protocollo), sono stati comunque seguiti e di cui sono stati registrati eventuali nuovi eventi⁸¹. In questo studio, 1284 pazienti hanno avuto almeno un evento cardiovascolare al follow-up, e di questi 140 hanno sperimentato più di un evento. I pazienti con più di un evento erano più anziani, con più comorbilità all'ingresso nello studio (in particolare ipertensione e diabete) e con una maggiore prevalenza di sesso femminile. Tra i pazienti con un iniziale evento non fatale, un secondo evento è stato significativamente meno frequente nel gruppo prasugrel rispetto a clopidogrel (10.8 vs 15.4%; HR 0.65, IC 95% 0.46-0.92, $p = 0.016$), così come la morte cardiovascolare successiva ad un evento non fatale (3.7 vs 7.1%, HR 0.46, IC 95% 0.75-0.82, $p = 0.008$). Per quanto riguarda l'endpoint di sicurezza, un nuovo sanguinamento si è verificato poco frequentemente sia nel gruppo prasugrel che in quello clopidogrel a causa dell'elevata frequenza di interruzione del trattamento dopo un primo sanguinamento (42 vs 43%, $p = NS$).

I risultati di questa ulteriore analisi sottolineano la necessità di ottenere elevati livelli di inibizione piastrinica che rimangano costanti nel lungo periodo (nello studio

Tabella 3. TRITON-TIMI 38: efficacia e sicurezza in gruppi selezionati.

	Prasugrel	Clopidogrel	HR per prasugrel (IC 95%)	p
Età < 75 anni, peso corporeo ≥ 60 kg, nessuna storia di TIA/ictus				
Morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale	433/5421	569/5383	0.74 (0.66-0.84)	< 0.001
Sanguinamenti maggiori (TIMI) non correlati a CABG	91/5390	73/5337	1.24 (0.91-1.69)	0.17
Morte totale, IMA non fatale, ictus non fatale, o sanguinamento maggiore non fatale (TIMI) non correlato a CABG	522/5421	641/5383	0.80 (0.71-0.89)	< 0.001
Età ≥ 75 anni, peso corporeo < 60 kg, storia di TIA/ictus				
Morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale	198/1320	199/1347	1.02 (0.84-1.24)	0.83
Sanguinamenti maggiori (TIMI) non correlati a CABG	52/1305	38/1328	1.42 (0.93-2.15)	0.10
Morte totale, IMA non fatale, ictus non fatale, o sanguinamento maggiore non fatale (TIMI) non correlato a CABG	249/1320	239/1347	1.07 (0.90-1.28)	0.43

CABG = bypass aortocoronarico; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; IMA = infarto miocardico acuto; TIA = attacco ischemico transitorio.

TRITON-TIMI 38 per 15 mesi, trattamento approvato dall'EMA per una durata di 12 mesi⁽⁶⁵⁾), dopo una sindrome coronarica acuta trattata con PCI.

Conclusioni

Lo studio TRITON-TIMI 38 ha ben delineato il profilo rischio-beneficio di prasugrel rispetto a clopidogrel nella modalità di somministrazione prevista dallo studio, ossia con i farmaci somministrati in sala di emodinamica dopo aver preso la decisione di eseguire l'angioplastica. Il profilo rischio-beneficio del farmaco è apparso particolarmente favorevole nella popolazione priva di alcune caratteristiche cliniche (anamnesi positiva per ictus, peso <60 kg, età ≥75 anni) associate ad un maggiore rischio emorragico.

Lo studio TRITON-TIMI 38 non prevedeva il trattamento *upstream* per pazienti con UA/NSTEMI, per cui non sono attualmente disponibili informazioni sul rapporto efficacia/sicurezza di prasugrel in confronto con clopidogrel nei pazienti pretrattati prima dell'indagine angiografica. Inoltre, le informazioni provenienti dallo studio TRITON-TIMI 38 non possono essere estese ai pazienti stabili sottoposti a PCI.

La disponibilità di nuovi regimi o farmaci antiplastrinici permetterà al clinico di orientarsi nelle scelte terapeutiche sulla base della storia clinica del paziente e/o delle informazioni provenienti dalla ricerca in corso e futura.

Riassunto

La doppia antiaggregazione con aspirina e clopidogrel è la terapia attualmente raccomandata per la prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con sindromi coronariche acute; tali effetti protettivi del clopidogrel sono stati dimostrati sia in pazienti sottoposti a procedura di rivascolarizzazione coronarica, che in quelli trattati con sola terapia medica. Nonostante gli effetti protettivi dell'aggiunta di clopidogrel all'aspirina siano comprovati, alcune limitazioni sono tuttora presenti, comprese un certo ritardo nel raggiungere l'inibizione piastrinica, un'ampia variabilità individuale nella risposta antiplastrinica (con alcuni pazienti che mostrano una risposta decisamente ridotta) e una prolungata azione antiplastrinica dopo sospensione del trattamento. Tra queste, la ridotta risposta al clopidogrel sembra particolarmente importante: infatti un numero crescente di dati suggerisce che la presenza di una persistente reattività piastrinica in corso di terapia con clopidogrel si associ ad un aumentato rischio di eventi clinici avversi.

Prasugrel, una nuova tienopiridina orale di terza generazione, è un antagonista specifico ed irreversibile del recettore dell'ADP P2Y₁₂. Prasugrel ha un'azione antiaggregante più potente, più rapida e con minore variabilità interindividuale rispetto al clopidogrel. Queste proprietà farmacodinamiche fanno sì che prasugrel sia più efficace nella prevenzione degli eventi ischemici in pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a rivascolarizzazione coronarica nel contesto clinico dello studio TRITON-TIMI 38. Tuttavia, i maggiori effetti inibitori sulla funzione piastrinica sono anche associati ad un aumentato rischio di sanguinamento, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti (anamnesi positiva per attacco ischemico transitorio/ictus, peso <60 kg, età ≥75 anni). Il beneficio clinico netto di prasugrel risulta maggiore rispetto a clopidogrel.

Parole chiave: Clopidogrel; Piastriane; Prasugrel; Terapia antiaggregante.

Bibliografia

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. Morant SV, McMahon AD, Cleland JG, Davey PG, MacDonald TM. Cardiovascular prophylaxis with aspirin: costs of supply and management of upper gastrointestinal and renal toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 188-98.
3. Sullivan J, Amarshi N. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1134-43.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial 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.
6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
7. Main C, Palmer S, Griffin S, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-141.
8. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001246.
9. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
11. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
12. 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; 49: 1505-16.
13. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 2007; 115: 2196-207.
14. Gladding P, Webster M, Ormiston J, Olsen S, White H. Antiplatelet drug nonresponsiveness. *Am Heart J* 2008; 155: 591-9.
15. 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: 2007 Writing Group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention, writing on behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-95.
16. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15-22.

17. Serebruany VL. Plasma clopidogrel metabolites and antiplatelet "resistance": back to the future. *Thromb Res* 2008; 122: 725-6.
18. Lau WC, Gurbel PA, Warkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-71.
19. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994; 72: 313-7.
20. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
21. Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, et al. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 239-47.
22. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al, for the MITRA PLUS Study Group. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies. *Am J Cardiol* 2003; 92: 285-8.
23. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al, on behalf of the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-4.
24. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2051-7.
25. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 735-41.
26. 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.
27. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
28. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.
29. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.
30. 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. <http://www.scai.org/pdf/20090506Medcoabstract.pdf> [accessed September 18, 2009].
31. FDA US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders> [accessed September 18, 2009].
32. European Medicines Agency (EMA). Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf> [accessed September 18, 2009].
33. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004; 92: 311-6.
34. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-50.
35. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A4-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1271-94.
36. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244-7.
37. Brandt JT, Kirkwood S, Mukhopadhyay N, et al. CYP2C19*2 polymorphism contributes to a diminished pharmacodynamic response to clopidogrel [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 380A.
38. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 1057-64.
39. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 806-11.
40. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
41. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al, for the 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: 363-75.
42. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
43. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30: 916-22.
44. Marcucci R, Gori AM, Panizza R, et al. Residual platelet reactivity is associated with clinical and laboratory characteristics in patients with ischemic heart disease undergoing PCI on dual antiplatelet therapy. *Atherosclerosis* 2007; 195: e217-e223.
45. Cesari F, Marcucci R, Caporale R, et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost* 2008; 99: 930-5.
46. Ang L, Palakodeti V, Khalid A, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1052-9.
47. Chung I, Lip GY. Platelets and heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 2623-31.
48. Gori AM, Cesari F, Marcucci R, et al. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients. *Atherosclerosis* 2009; 202: 255-62.
49. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-31.
La prima metanalisi che ha dimostrato un aumento del rischio di eventi clinici avversi in pazienti con reattività piastrinica residua in corso di terapia con clopidogrel.
50. 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.

51. Marcucci R, Paniccia R, Antonucci E, et al. Residual platelet reactivity is an independent predictor of myocardial injury in acute myocardial infarction patients on antiaggregant therapy. *Thromb Haemost* 2007; 98: 844-51.
52. **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: 2312-7.**
Il RECLOSE trial ha dimostrato un significativo aumento del rischio di trombosi su stent medicato in 683 pazienti ad un follow-up di 6 mesi.
53. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2007; 98: 838-43.
54. 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.
55. **Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1128-33.**
In un sottogruppo di 160 pazienti la reattività piastrinica residua misurata con test *point-of-care* predice l'insorgenza di eventi cardiaci maggiori avversi a 30 giorni.
56. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237-42.
57. 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: 734-9.
58. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1839-47.
59. Angiolillo DJ, Bates ER, Bass TA. Clinical profile of prasugrel, a novel thienopyridine. *Am Heart J* 2008; 156 (2 Suppl): S16-S22.
60. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007; 153: 66.e9-e16.
61. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166-73.
62. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. A comparison of the antiplatelet effects of prasugrel and high-dose clopidogrel as assessed by VASP-phosphorylation and light transmission aggregometry. *Thromb Haemost* 2008; 99: 215-22.
63. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 357-74.
64. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 21-30.
65. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 1744-52.
66. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553-60.
67. **Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al, for the JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005; 111: 3366-73.**
Studio di fase II di sicurezza su prasugrel.
68. **Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923-32.**
69. **Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152: 627-35.**
Il primo studio che ha dimostrato la superiorità di prasugrel con aspirina verso clopidogrel con aspirina in termini di riduzione degli eventi ischemici in pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti ad intervento coronarico percutaneo. L'articolo riporta i risultati di efficacia e sicurezza.
70. **Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.**
71. **Payne CD, Li YG, Small DS, et al. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 555-62.**
Le differenze di velocità, ampiezza e riproducibilità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica fra prasugrel e clopidogrel si spiegano sulla base delle differenze del loro metabolismo.
72. EMEA European Medicines Agency. Efiel, Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efiel/emea-combined-h984it.pdf> [accessed September 18, 2009].
73. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP Assessment Report for Efiel. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Efiel/H-984-en6.pdf> [accessed September 18, 2009].
74. **Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI-38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31**
75. US Food and Drug Administration. Risk evaluation and mitigation strategy. NDA 22-307. Proposed Trade Name: Efiel (prasugrel). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022307s000REMS.pdf [accessed September 18, 2009].
76. **Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028-33.**

77. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-36.
78. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the 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; 371: 1353-63.
79. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157: 599-605.
80. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al, for the CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008; 156: 1080-8.
81. **Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 2473-9.**
Con un'analisi particolare, prasugrel ha dimostrato di ridurre, rispetto a clopidogrel, gli eventi cardiovascolari sia iniziali che successivi in pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti ad intervento coronarico percutaneo.