

La duplice terapia antiaggregante piastrinica richiede sempre una gastroprotezione?

L'indicazione medica personalizzata deve prevalere sulla prescrizione *a priori* indiscriminata di inibitori della pompa protonica nei pazienti in duplice terapia antiaggregante piastrinica

Rossella Marcucci

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi, Firenze

(G Ital Cardiol 2010; 11 (6): 481-487)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Rossella Marcucci

Dipartimento di Area
Critica Medico-Chirurgica
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze

E-mail:

r.marcucci@dac.unifi.it

La doppia antiaggregazione piastrinica

La doppia antiaggregazione piastrinica ha dimostrato una riduzione significativa degli eventi vascolari al follow-up in pazienti affetti da sindromi coronariche acute (SCA)¹⁻³ sottoposti o meno a procedura di rivascularizzazione coronarica percutanea^{4,5}.

Replica di Morini e Zullo a pag. 487

12 562 pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST sono stati arruolati nello studio CURE¹ e randomizzati a ricevere clopidogrel vs placebo più aspirina. Ad un follow-up di 9 mesi, nel gruppo clopidogrel più aspirina gli eventi vascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus) erano significativamente inferiori rispetto al gruppo trattato con sola aspirina, principalmente per la riduzione del rischio di infarto miocardico non fatale. Il PCI-CURE⁴, un sottostudio prospettico del trial CURE¹ che ha valutato 2658 pazienti sottoposti a procedura di rivascularizzazione coronarica, ha dimostrato che nei pazienti randomizzati alla doppia antiaggregazione era presente una riduzione del 31% nell'incidenza di morte cardiovascolare e di infarto miocardico. In una ulteriore 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%. 45 852 pazienti con sospetto infarto miocardico sono stati randomizzati, nello studio COMMIT², a ricevere aspirina più clopidogrel o aspirina più placebo per un totale di 28

giorni. La doppia antiaggregazione ha ridotto mortalità e morbilità, con nessun apparente significativo aumento dei sanguinamenti maggiori.

Nello studio CLARITY-TIMI 28³, in cui il clopidogrel è stato aggiunto all'aspirina in 3491 pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST trattati con terapia fibrinolitica, il clopidogrel ha determinato una riduzione altamente significativa, pari al 41%, di avere l'arteria responsabile dell'infarto occlusa a 48h senza un effetto apparente sulla percentuale di risoluzione del tratto ST elevato a 180 min dal trattamento, nonostante la riduzione del 20% a 30 giorni dell'endpoint primario (morte, reinfarto e rivascularizzazione urgente).

Nel trial CREDO⁵ la randomizzazione al trattamento con la doppia antiaggregazione a lungo termine (1 anno) è risultata associata ad una riduzione del 26.9% (intervallo di confidenza 95% 3.9-44.4%, $p = 0.02$) nel rischio relativo dell'endpoint combinato morte, infarto miocardico ed ictus ischemico.

Nel gruppo di pazienti sottoposti a procedura di rivascularizzazione coronarica con impianto di stent medicato, la durata ottimale della doppia antiaggregazione non è stabilita con certezza. Precedenti raccomandazioni erano per almeno 3 mesi di doppia antiaggregazione per gli stent a rilascio di sirolimus ed almeno 6 mesi per quelli a rilascio di paclitaxel ma idealmente fino a 12 mesi⁶. Lo studio Duke⁷ ha dimostrato che la mortalità a 2 anni per i pazienti trattati con stent medicato era minore per quelli che rimanevano in terapia con clopidogrel per almeno 1 anno e maggiore

per quelli che non assumevano il farmaco ad 1 anno. Risultati di altri registri hanno anch'essi confermato un aumento nella mortalità e nell'incidenza di infarto miocardico con la sospensione del clopidogrel tra 6 e 12 mesi dopo impianto di stent medicato^{8,9}. Attualmente, la Food and Drug Administration (FDA) consiglia 12 mesi di trattamento ininterrotto con aspirina più clopidogrel, supportato dall'American Heart Association (AHA), l'American College of Cardiology (ACC) e la Società Europea di Cardiologia¹⁰. Altri studi più recenti hanno suggerito che il rischio di trombosi su stent, morte ed infarto miocardico aumentano in modo significativo dopo la sospensione della terapia con clopidogrel^{8,9}. La conseguenza è che, data l'elevata mortalità e morbilità associata a questi eventi, qualcuno suggerisce di continuare la doppia antiaggregazione per sempre^{9,11}. Tuttavia, la durata ottimale della doppia antiaggregazione deve bilanciare i benefici di una riduzione degli eventi ischemici con gli effetti collaterali derivanti da un eccessivo rischio di sanguinamento. Se un regime più lungo di 1 anno sia capace di dare benefici maggiori con un rischio emorragico accettabile non è noto al momento: in modo simile a quello che facciamo con la terapia anticoagulante orale, con l'aumento del numero di pazienti in doppia antiaggregazione e l'estensione della durata della stessa, dovremmo riverificare periodicamente il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente, per valutare che il rischio emorragico non superi quello trombotico.

Rischio di sanguinamento gastrointestinale in corso di terapia antiaggregante

Monoterapia con aspirina

L'aspirina sopprime la sintesi delle prostaglandine della mucosa con la successiva formazione di erosioni della mucosa. Mentre l'inibizione della funzione piastrinica mediata dal trombossano A₂ è dose-indipendente (almeno per dosi giornaliere fino a 30 mg), l'alterazione della protezione cellulare mediata dalla prostaglandina E₂ a livello della mucosa gastrointestinale è dose-dipendente¹².

L'aspirina aumenta il rischio di sanguinamento causando nuove lesioni della mucosa o aggravando quelle esistenti, che hanno un rischio relativo da 4 a 6 volte più grande in presenza di dosi più elevate di aspirina¹². Fino al 15% dei pazienti con una storia di ulcera peptica sanguinante che continuano ad assumere aspirina dopo la guarigione dell'ulcera e l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*, vanno incontro ad un nuovo sanguinamento entro 1 anno¹³.

Monoterapia con clopidogrel

Non è dimostrato se il clopidogrel causi danno della mucosa o sanguinamento da lesioni della mucosa preesistenti. Nel trial CAPRIE¹⁴ le emorragie gastrointestinali erano significativamente meno frequenti nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto a quello trattato con aspirina (0.52 vs 0.72%, $p < 0.05$). Le evidenze disponibili suggeriscono che il clopidogrel non induce la formazione di nuove ulcere ma può causare un nuovo sanguinamento dovuto all'alterazione del processo emostatico solo nei soggetti con difetti della mucosa sottostanti¹⁵. Nei trial randomizzati controllati, tra i pazienti con SCA, l'aggiunta del clopidogrel all'a-

spirina sembra aumentare il rischio relativo di tutti gli eventi emorragici del 50%¹⁶.

Doppia antiaggregazione (aspirina più clopidogrel)

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale è significativo (1.3%) entro i 30 giorni dall'inizio della doppia antiaggregazione ed arriva al 12% nella popolazione ad alto rischio dei pazienti con precedente ulcera peptica sanguinante^{1,15}. Il rischio di eventi avversi gastrointestinali sembra essere dose-dipendente. Nello studio CURE¹, il rischio ad 1 anno di sanguinamento gastrointestinale associato a clopidogrel con aspirina ad alte dosi (>200 mg) è significativamente più elevato dell'associazione clopidogrel con aspirina al dosaggio ≤100 mg (4.9 vs 3%, $p = 0.0009$). Nel CREDO⁵, la doppia antiaggregazione ha determinato un trend non significativo dal punto di vista statistico verso un aumento nei sanguinamenti maggiori rispetto alla monoterapia ad 1 anno (8.8 vs 6.7%; $p = 0.07$). Circa i due terzi di tutti i sanguinamenti maggiori gastrointestinali si sono verificati in pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico. La maggioranza dei sanguinamenti associati alla doppia antiaggregazione sembrano verificarsi piuttosto precocemente dopo l'inizio del trattamento. Dati derivanti dal CHARISMA¹⁷ hanno riportato frequenze simili di sanguinamento moderato-grave in doppia antiaggregazione rispetto alla monoterapia con aspirina dopo 270 giorni. Perciò, un paziente che ha tollerato il doppio regime per 9-12 mesi, senza il verificarsi di nessun sanguinamento tale da sospendere il regime antiaggregante, sembra avere un profilo di sicurezza nel continuare la doppia antiaggregazione oltre i 12 mesi. L'analisi del CHARISMA suggerisce che questi soggetti hanno una bassa probabilità di avere un apprezzabile aumento del rischio emorragico con una durata estesa della doppia antiaggregazione rispetto al rischio di base associato alla sola aspirina¹⁷. Nei pazienti che ricevono terapia anticoagulante orale, l'aggiunta della doppia antiaggregazione è associata ad un aumento del rischio di sanguinamenti da 3 a 6 volte¹⁸.

Sanguinamento e prognosi

Recentemente, l'associazione tra sanguinamento e prognosi peggiore è stata documentata in pazienti con SCA sottoposti a rivascolarizzazione coronarica con un aumento della mortalità a breve e lungo termine all'aumentare della gravità del sanguinamento^{19,20}. Negli studi OASIS e CURE era presente un'associazione stretta tra sanguinamenti maggiori ed infarto miocardico, ictus ischemico e morte a 30 giorni: circa il 10% dei pazienti che ricevevano trasfusioni di sangue morivano entro 30 giorni rispetto al 2.5% di quelli che non avevano un sanguinamento¹⁹. Questo risultato non sorprende più di tanto, perché i pazienti con complicanze emorragiche sono spesso più anziani e con comorbidità significative come l'insufficienza renale. Perciò il sanguinamento potrebbe rappresentare la spia di un paziente più "critico", il che, di per sé, conferisce un aumento del rischio di morte. La presenza di sanguinamenti maggiori correlati alla procedura di rivascolarizzazione coronarica sembra essere un predittore indipendente di prognosi in molti registri^{19,20}.

Quali sono i meccanismi che possono aumentare il rischio cardiovascolare nei pazienti con sanguinamenti? In primo luogo, se l'emorragia è significativa determina una

deplezione di volume, tachicardia ed un aumento nella richiesta di ossigeno da parte del miocardio, ridotta perfusione e conseguente ischemia. In secondo luogo, il trattamento dei sanguinamenti frequentemente include la sospensione della terapia antitrombotica e la trasfusione di sangue. Questi interventi, anche se necessari, conferiscono al paziente un rischio elevato di ischemia e trombosi su stent, particolarmente in presenza di stent medicati. Infine, la trasfusione può potenzialmente scatenare mediatori dell'infiammazione che possono aumentare il rischio di trombosi su stent²¹. Gli studi che hanno valutato questo aspetto hanno dato risultati non univoci, tuttavia molti di essi sottolineano gli effetti negativi di questa procedura²²⁻²⁴. Le trasfusioni di sangue per pazienti con basso ematocrito in assenza di evidente sanguinamento sono state associate a più elevata mortalità e morbilità²².

Prevenzione del sanguinamento gastrointestinale

Quando possibile, dovrebbe essere indagata, ed eventualmente studiata, una possibile diatesi emorragica prima dell'impianto di stent e, in caso positivo, dovrebbe essere posta controindicazione all'impianto di uno stent medicato. Una diatesi emorragica (a favore di uno stent metallico) comprende una storia di sanguinamento gastrointestinale ed alterazioni congenite od acquisite in senso emorragico. Inoltre, i pazienti con fibrillazione atriale, protesi valvolari meccaniche od uno stato di ipercoagulabilità che richiedono un'anticoagulazione a vita con warfarin, hanno già di base un rischio di sanguinamento aumentato (che dovrebbe essere noto all'emodinamista al momento della procedura)²⁵.

L'uso routinario degli inibitori della pompa protonica (IPP) o di agenti citoprotettivi non è raccomandato in pazienti che assumono dosi giornaliere di aspirina da 75 a 100 mg poiché nessun trial randomizzato ha dimostrato l'efficacia di questa strategia in questi pazienti¹². D'altra parte, i pazienti con complicanze di ulcera legate alla terapia a lungo termine con aspirina ed in trattamento con IPP, in aggiunta all'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, hanno dimostrato una significativa riduzione di recidive: 1.6% nel gruppo lansoprazolo (30 mg/die) più aspirina (100 mg/die) a confronto con il 14.8% nel gruppo placebo più aspirina dopo 1 anno di trattamento¹³. In un altro studio, l'uso dell'IPP è risultato associato ad una riduzione dell'80% nel rischio di sanguinamento gastrointestinale in soggetti che assumevano aspirina a basse dosi²⁶. Perciò, i pazienti che hanno avuto una complicanza legata all'ulcera in terapia con aspirina e che richiedano di continuare la terapia antiaggregante, sembrano trarre vantaggio dall'aggiunta di un IPP dopo l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*¹³. In un altro studio, pazienti con ulcera peptica legata al trattamento con aspirina trattati con omeprazolo (20 mg/die) e randomizzati a ricevere clopidogrel o continuare aspirina a basse dosi hanno avuto esiti clinici ed endoscopici simili ad un follow-up di 8 settimane²⁷.

Le evidenze finora disponibili nei pazienti in doppia antiaggregazione sono contrastanti e scarse. Uno studio recente ha dimostrato che, dopo aggiustamento per età, dosaggio di aspirina, pregresso sanguinamento gastrointesti-

nale e durata del trattamento, il rischio di emorragia gastrointestinale era ridotto in modo lieve dagli antagonisti del recettore H₂ (odds ratio 0.43, intervallo di confidenza 95% 0.18-0.91, p = 0.04) ed in modo più significativo dagli IPP (odds ratio 0.04, intervallo di confidenza 95% 0.002-0.21, p = 0.002) rispetto al controllo²⁸. In questo studio, sanguinamenti gastrointestinali si sono verificati nel 4% dei pazienti in doppia antiaggregazione. Al contrario, un altro studio non ha dimostrato differenze nell'incidenza dei sanguinamenti gastrointestinali tra pazienti con o senza IPP (0.7 vs 0.6%)²⁹. In un documento di consenso del 2008 dell'ACC Foundation/American College of Gastroenterologists/AHA, gli IPP sono raccomandati per la terapia e profilassi del danno gastrointestinale associato all'aspirina, in particolare in pazienti con storia di ulcera peptica e di pregressi sanguinamenti gastrointestinali (dopo trattamento dell'eventuale infezione da *H. pylori*), in doppia terapia antiaggregante o con associata terapia anticoagulante orale³⁰.

Il problema della reattività piastrinica residua in terapia con clopidogrel: un marcatore di rischio vascolare emergente

Un numero crescente di lavori comparsi in letteratura negli ultimi 5 anni mette in relazione l'estensione e la variabilità della reattività piastrinica residua con la comparsa di eventi cardiovascolari in corso di terapia con clopidogrel. È stato ormai chiaramente dimostrato come una percentuale non trascurabile di pazienti presentano valori di aggregazione indotta da ADP, *target* di azione del clopidogrel (e di tutte le tienopiridine), pressoché normali: questi pazienti sono a più alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori, compresa la morte e la trombosi su stent, al follow-up (Figura 1)³¹⁻³⁵. Sono state studiate le possibili cause di questa ipereattività piastrinica nonostante la terapia antiaggregante in atto, e la maggioranza degli studi a disposizione hanno documentato come l'età avanzata, l'elevato indice di massa corporea, il diabete mellito, l'insufficienza cardiaca (frazione di eiezione del ventricolo sinistro <40%) e l'insufficienza renale, sono i fattori clinici maggiormente associati a questa condizione³⁶. Inoltre, è ormai chiaro come la presenza di uno stato infiammatorio e l'aumentato *turn-over* piastrinico (documentato dalla presenza di piastrine reticolate in circolo) siano condizioni associate ad ipereattività piastrinica^{37,38}. Ancora, l'interazione delle piastrine con altri elementi figurati del sangue, primi tra tutti i globuli rossi che mediano l'adesione delle piastrine all'endotelio, ed il ruolo di altre proteine, come il fattore di von Willebrand che, se in forma di multimeri per una bassa attività dell'enzima ADAMTS-13, può determinare un'aumentata aggregazione piastrinica, sono condizioni che giocano un ruolo nella fisiopatologia della reattività piastrinica residua³⁹. Tutto questo ben spiega l'elevata prevalenza di reattività piastrinica residua documentabile nelle SCA, in cui gli studi hanno dimostrato nel tempo e, recentemente, con i risultati del CURRENT-OASIS 7 un beneficio legato ad una sempre maggiore inibizione della funzione piastrinica. Nel caso specifico dell'azione del clopidogrel, il quadro è reso più complesso dal fatto che il clopidogrel è un pro-farmaco metabolizzato da isoenzimi del citocromo P450 epatico ad un metabolita attivo capace di inibire in

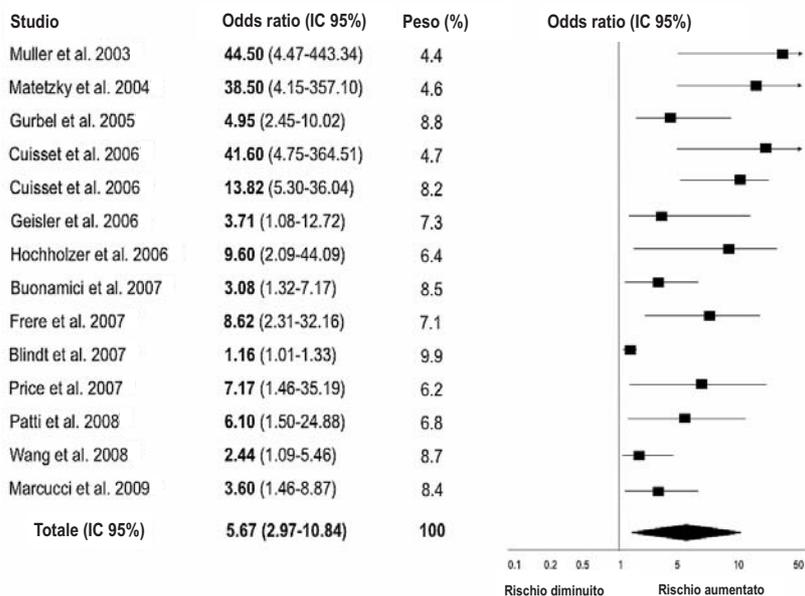


Figura 1. Metanalisi sugli studi di associazione tra reattività piastrinica residua da ADP ed eventi clinici avversi. IC = intervallo di confidenza. Da Sofi et al.³⁵, modificata.

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 (R-130964), in particolare dall'azione del citocromo P3A4 (CYP3A4), del CYP2C9, del CYP2C19 e del CYP1A2⁴⁰. Il polimorfismo *2 del CYP2C19, che determina una ridotta efficienza dell'enzima di conversione, è risultato associato in modo indipendente al rischio di eventi cardiovascolari avversi (Figura 2)⁴¹. Se una prima ipotesi di possibile interazione con alcune statine a livello del CYP3A4 è stata smentita da analisi successive dei grossi trial, dati recenti hanno evidenziato un'interazione tra farmaci a livello del 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. L'IPP omeprazolo è metabolizzato dal

CYP2C19: Gilard et al.⁴² hanno riportato per primi che la contemporanea somministrazione di clopidogrel e omeprazolo è associata a una minor inibizione piastrinica a livello del recettore P2Y12 in 105 pazienti. Questi dati hanno condotto al disegno del trial OCLA⁴² in cui 140 pazienti sottoposti ad impianto di stent sono stati randomizzati a ricevere omeprazolo (20 mg/die) per 7 giorni o placebo mentre assumevano clopidogrel. Il gruppo di pazienti in terapia con omeprazolo, con valori di funzione piastrinica simili al gruppo placebo all'inizio dello studio, aveva valori di reattività piastrinica significativamente più elevati alla fine dei 7 giorni di terapia con omeprazolo. Da un punto di vista clinico, in 13 636 pazienti con infarto miocardico in terapia con clopidogrel, l'uso degli IPP è risultato associato ad un significativo aumento del rischio di infarto miocardico⁴³: un'analisi del tipo di IPP ha dimostrato che il panto-

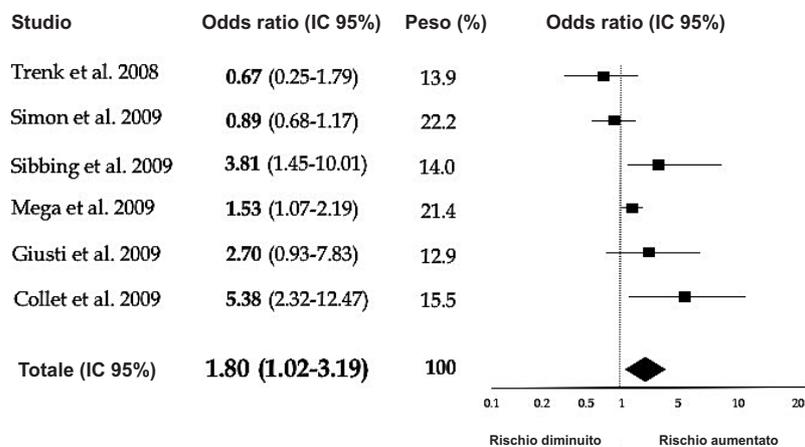


Figura 2. Metanalisi sull'associazione tra il polimorfismo *2 del CYP2C19 ed eventi clinici avversi. IC = intervallo di confidenza. Da Sofi et al.⁴¹, modificata.

prazolo non era associato ad un aumento del rischio vascolare, mentre gli altri IPP erano associati ad un aumento del rischio di reinfarto del 40%. Infine, in uno studio retrospettivo⁴⁴ in 8205 pazienti con SCA, di cui il 64% in contemporanea terapia con IPP, nel gruppo di pazienti trattati con la terapia combinata clopidogrel-IPP era presente un significativo aumento del rischio di morte o riospedalizzazione, mentre gli IPP non erano associati a maggior eventi in assenza di contemporanea assunzione di clopidogrel. Analisi sui singoli IPP hanno mostrato che questa associazione era presente sia con omeprazolo che con rabeprazolo. Dati preliminari sul trial CREDO non hanno documentato un'associazione tra l'uso degli IPP in combinazione con clopidogrel ed un aumentato rischio di eventi avversi⁴⁵.

Studi *ex-vivo* hanno dimostrato che esomeprazolo e pantoprazolo non sono associati ad un ridotto effetto di inibizione della funzione piastrinica mediato dal clopidogrel^{46,47}. Le evidenze a disposizione suggeriscono che l'inibizione del CYP2C19 è il fattore chiave dell'interazione tra clopidogrel e IPP. Gli IPP a disposizione comprendono: omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo. L'omeprazolo è metabolizzato rapidamente ed in modo esteso dal CYP3A4 e dal CYP2C19 ed ha un'affinità 10 volte maggiore per quest'ultimo. L'esomeprazolo segue la stessa via metabolica, ma il 70% dell'esomeprazolo, rispetto al 90% dell'omeprazolo, è metabolizzato dal CYP2C19. Il pantoprazolo ha una più bassa affinità per CYP3A4 e CYP2C19 rispetto agli altri IPP; inoltre, il suo metabolita iniziale va incontro ad una coniugazione di fase II, unico fra tutti gli IPP. Queste due caratteristiche spiegano le limitate interazioni riportate con pantoprazolo. Anche il lansoprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4: dati *in vitro* suggeriscono che questo farmaco sia il più potente inibitore del CYP2C19. Il rabeprazolo ha un metabolismo diverso da tutti gli altri IPP, poiché la sua via metabolica maggiore è la riduzione non enzimatica del tiotere che non coinvolge il sistema del citocromo P450⁴⁸.

L'omeprazolo è il farmaco per il quale sono disponibili più evidenze, sia *ex-vivo* che cliniche, di un'interazione con clopidogrel. Il rabeprazolo ha un'evidenza clinica di associazione con clopidogrel. Esomeprazolo e pantoprazolo non hanno dimostrato, in studi *ex-vivo*, un'interazione negativa sull'effetto di inibizione piastrinica del clopidogrel.

In attesa di dati ulteriori, le osservazioni disponibili hanno spinto le agenzie regolatorie FDA ed EMEA ad emettere un avviso di cautela^{49,50} relativo alla somministrazione di clopidogrel insieme alla classe degli IPP.

Proprio recentemente, gli autori del PRINCIPLE-TIMI 38 hanno rianalizzato i dati per verificare possibili interazioni tra uso di IPP, funzione piastrinica ed esiti clinici in rapporto sia all'uso di clopidogrel che di prasugrel, tienopiridina di terza generazione⁵¹. Il 26.4% dei pazienti arruolati nel PRINCIPLE-TIMI 44 ed il 33.3% di quelli nel TRITON-TIMI 38 assumevano IPP al momento della randomizzazione. In entrambi i trial, l'uso di un IPP non è risultato associato ad un aumentato rischio di eventi avversi sia nei pazienti trattati con clopidogrel che con prasugrel. È stato osservata una modesta riduzione dell'effetto inibitorio sulla funzione piastrinica che non si è tradotta in un aumento significativo del rischio di eventi clinici, analogamente a quanto si è verificato precedentemente con l'atorvastatina che inibisce l'aggregazione piastrinica in modo dose-dipendente, senza

che questo effetto si traduca in un aumento del rischio clinico. Gli autori hanno anche eseguito analisi per valutare l'effetto dei singoli IPP o degli inibitori del recettore H₂. Nessuna associazione è stata documentata con gli eventi cardiovascolari maggiori indipendentemente dal tipo di IPP (casi sufficienti per analisi significative sono stati ottenuti con omeprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo) od in associazione agli inibitori del recettore H₂, sia nei pazienti trattati con clopidogrel che con prasugrel.

Sono stati presentati all'ultimo congresso TCT, anche se non ancora pubblicati, i risultati del trial randomizzato COGENT-1 (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events) in cui 3627 pazienti con SCA o con impianto di stent sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel da solo o un preparato (CGT-2168) contenente clopidogrel (75 mg) e omeprazolo (20 mg). Il trial è stato interrotto precocemente per bancarotta dello sponsor. I risultati ottenuti, in linea con l'analisi del TRITON-TIMI 38, mostrano che non c'è nessun aumento nel rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico) nei pazienti randomizzati a ricevere omeprazolo in aggiunta a clopidogrel. Inoltre, l'associazione omeprazolo-clopidogrel si è dimostrata capace di ridurre in modo statisticamente significativo il rischio di sanguinamento gastrointestinale, sottolineando, quindi, come l'uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel non dovrebbe essere scoraggiato.

Conclusioni

Nonostante i dati incoraggianti che derivano dall'analisi del PRINCIPLE-TIMI 44 e del TRITON-TIMI 38, non possiamo stabilire in modo definitivo, sulla base delle attuali evidenze, se sia presente un'interazione tra IPP e tienopiridina che abbia conseguenze cliniche, in assenza di un trial randomizzato disegnato *ad hoc* per rispondere a questo quesito. Nell'attesa, sembra utile ragionare sull'utilità dell'impiego indiscriminato di IPP in tutti i pazienti candidati alla doppia antiaggregazione come metodo profilattico del sanguinamento gastrointestinale. Le evidenze che abbiamo a disposizione mostrano che sono i pazienti con ulcera peptica e quelli con storia di sanguinamenti gastrointestinali quelli in cui l'azione profilattica degli IPP è maggiormente utile (e sempre dopo ricerca ed eventuale eradicazione dell'infezione da *H. pylori*). Inoltre, proprio in considerazione della potenziale pericolosità dell'interazione IPP-tienopiridina non risolta dagli attuali studi a disposizione, dovremmo imparare a "prevenire", dove possibile, ovvero a valutare il rischio di sanguinamento prima della sala di emodinamica e concordare con l'emodinamista la strategia di rivascularizzazione che dovrebbe comprendere, in caso di storia di ulcera peptica (e/o diatesi emorragica e/o indicazione alla terapia anticoagulante orale), l'impianto di uno stent metallico.

Bibliografia

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; CURE 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.

2. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al; COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
3. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al; 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.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; 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.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al; CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
6. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
7. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
8. Lagerqvist B, James SK, Stenstrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-19.
9. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al; BASKET-LATE Investigators. 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.
10. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, et al. Prevention of premature discontinuation 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. *Circulation* 2007; 115: 813-8.
11. 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.
12. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
13. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-8.
14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
15. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 443-9.
16. Eikelboom JW, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J Suppl* 2006; 8 (Suppl G): G38-G45.
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; 354: 1706-17.
18. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 790-805.
19. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
20. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200-6.
21. Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 167-74.
22. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-62.
23. Yang X, Alexander KP, Chen AY, et al; CRUSADE Investigators. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1490-5.
24. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
25. Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.
26. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834-9.
27. Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 359-65.
28. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 865-71.
29. Barada K, Karrowi W, Abdallah M, Shamseddeen W, Sharara AI, Dakik HA. Upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: clinical predictors and prophylactic role of proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 368-72.
30. 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. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-17.
31. Marcucci R, Gori AM, Panizza 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.
32. 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.
33. 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.
34. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the de-

- gree 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.
35. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010; 103: 841-8.
 36. Marcucci R, Gori AM, Paniccia 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Marcucci R, Cesari F, Cinotti S, et al. ADAMTS-13 activity in the presence of elevated von Willebrand factor levels as a novel mechanism of residual platelet reactivity in high risk coronary patients on antiplatelet treatment. *Thromb Res* 2008; 123: 130-6.
 40. 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.
 41. Sofi F, Giusti B, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19(*)2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2010, in press.
 42. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, 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.
 43. Juurlink D, 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.
 44. 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.
 45. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial [abstract]. *Circulation* 2008; 118: S815.
 46. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-148.e5.
 47. 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.
 48. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1266-74.
 49. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders> [accessed May 13, 2010].
 50. EPARs for authorised medicinal products for human use: Plavix. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/plavix/plavix.htm> [accessed May 13, 2010].
 51. 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; 374: 989-97.

Replica a Marcucci

Sergio Morini, Angelo Zullo

L'emorragia digestiva superiore è sempre un evento critico e clinicamente rilevante, con una ben dimostrata morbilità e mortalità. La terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresenta il principale fattore di rischio di sanguinamento per cui è necessario effettuare la protezione della mucosa gastroduodenale nei pazienti che assumono questi farmaci. La gastroprotezione è indicata nei soggetti a rischio aumentato. I soggetti a rischio sono gli anziani, i pazienti con storia di ulcera peptica e quelli con comorbilità. Anche i soggetti che assumono acido acetilsalicilico in aggiunta a terapia steroidea o anticoagulante presentano un significativo incremento del rischio di sanguinamento, indipendentemente dall'età. Se la monoterapia con aspirina a basso dosaggio aumenta il rischio di sanguinamento di 1.8 volte, l'associazione di due antiaggreganti (acido acetilsalicilico e clopidogrel) lo incrementa di 7.4 volte. Considerato che i pazienti che assumono la doppia terapia antiaggregante sono spesso anche anziani (>60 anni) e presentano comorbilità, il rischio di sanguinamento è ulteriormente aumentato. La terapia con inibitori della pompa protonica si è dimostrata efficace nel ridurre la probabilità di sanguinamento digestivo nei pazienti che assumono FANS per cui, considerato anche il basso costo, la gastroprotezione è consigliata in tutti i pazienti che necessitano della doppia terapia antiaggregante.