

## **La personalizzazione della terapia antiaggregante piastrinica sulla base della farmacogenomica; nuovi orizzonti dallo studio POPULAR-GENETICS**

L'introduzione relativamente recente nella pratica clinica di potenti inibitori del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, prasugrel e ticagrelor, ha modificato lo standard di trattamento farmacologico dei pazienti dopo una Sindrome Coronarica Acuta (SCA). Il cardiologo ha attualmente a disposizione più farmaci antiaggreganti piastrinici con cui ottimizzare la terapia del paziente, bilanciando attentamente il rischio ischemico e il rischio emorragico nel singolo caso. Tuttavia, la scelta dell'antiaggregante piastrinico migliore per il singolo paziente rimane tutt'altro che facile, in quanto, nonostante le solide evidenze derivanti dai risultati dei trial clinici, non si dispone di chiare indicazioni su come trasferire tali dati nella pratica clinica quotidiana.

Prasugrel e ticagrelor, benché dotati di una efficacia maggiore del loro precursore clopidogrel in termine di prevenzione di eventi ischemici, sono gravati da un tasso maggiore di complicanze emorragiche, e il loro utilizzo è limitato alle strette indicazioni derivanti dalle caratteristiche d'inclusione dei trial regolatori. Nell'attuale situazione, il clopidogrel è ben lontano dall'essere soppiantato definitivamente. Esso trova però il suo tallone d'Achille nella sua natura di profarmaco e nella conseguente necessità di essere biotrasformato nel metabolita attivo, processo che risulta variabile da paziente a paziente sulla base di polimorfismi genetici. Tra questi i più studiati riguardano il gene ABCB1 e quelli del citocromo P450-2C19. Il gene ABCB1 codifica per la glicoproteina P, pompa di efflusso intestinale dei farmaci. Varianti di questo gene risultano in un aumento della funzione di pompa, con conseguente riduzione dell'assorbimento del clopidogrel. Il citocromo 2C19 si associa invece proprio alla biotrasformazione enzimatica in metabolita attivo: i portatori della variante genetica \*2 (e la più rara \*3) metabolizzano il clopidogrel più lentamente, hanno in circolo una minor quantità di farmaco attivo e, pertanto, hanno un più alto rischio di complicanze ischemiche. Al contrario la variante \*17 codifica per un enzima che metabolizza il farmaco più velocemente e conferisce, quindi, una maggiore potenza e un più elevato rischio di sanguinamento. È stato dimostrato che sia gli eterozigoti sia gli omozigoti per la variante CYP2C19\*2 hanno un'incidenza di morte, infarto miocardico e stroke del 50% maggiore rispetto ai pazienti "wild type" quando trattati con clopidogrel, mentre i portatori dell'allele \*17 hanno un rischio di sanguinamento maggiore, incrementato di circa 4 volte.

In questo scenario di possibili opzioni terapeutiche, il cardiologo deve considerare tra i tre inibitori del P2Y<sub>12</sub> attualmente disponibili sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente. Tuttavia è possibile ritenere che le informazioni di farmacogenomica possano diventare a breve un valido strumento da utilizzare nella personalizzazione della terapia antiaggregante piastrinica. In questo scenario si inquadra lo studio POPULAR-

GENETICS, presentato lo scorso agosto al Congresso annuale della Società Europea di Cardiologia (ESC) e contestualmente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*.

In questo studio, 2488 pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), sono stati randomizzati a ricevere l'inibitore del P2Y<sub>12</sub> sulla base del test genetico per il CYP2C19 o secondo la pratica comune. In particolare, nel primo gruppo i pazienti con varianti alleliche *loss-of-function* (CYP2C19\*2 e \*3) ricevevano prasugrel o ticagrelor, mentre gli altri ricevevano clopidogrel. Nel secondo gruppo invece tutti i pazienti ricevevano prasugrel o ticagrelor indipendentemente dalla genotipizzazione. L'endpoint primario di beneficio clinico netto, definito da morte per tutte le cause, infarto miocardico, ictus, trombosi di stent e sanguinamenti maggiori secondo la classificazione PLATO, si è manifestato dopo 12 mesi in 63 pazienti (5.1%) del gruppo genotipo-guidato ed in 73 pazienti (5.9%) del gruppo di trattamento standard (differenza assoluta -0.7%, P<0.001 per non-inferiorità). L'end-point coprimario di sicurezza, definito dai sanguinamenti maggiori e minori secondo la classificazione PLATO, si è verificato in 122 pazienti (9.8%) del primo gruppo ed in 156 del secondo (12.5%) (hazard ratio, 0.78; 95% CI, 0.61-0.98; P=0.04).

In conclusione, la strategia genotipo-guidata è risultata non inferiore alla strategia standard in termini di beneficio clinico netto, con evidenza di una significativa riduzione dei sanguinamenti.

Va ricordato che il tentativo di personalizzare la terapia antiaggregante utilizzando, per converso, il solo dato fenotipico con lo studio dell'aggregazione piastrinica (come veniva fatto nei trial GRAVITAS, ARCTIC, TRIGGER-PCI), ha riportato risultati deludenti, mostrando un sostanziale fallimento della strategia che utilizza il dato di reattività piastrinica per selezionare il farmaco antiaggregante piastrinico più adatto al singolo paziente.

È possibile ritenere che la strategia vincente sia quella di considerare l'individuo nel suo insieme e personalizzare la terapia sulla base di un'integrazione delle informazioni genetiche e di quelle cliniche (età, diabete, insufficienza renale, strategia invasiva).

#### **Fonte**

*Claassens D, et al. N Engl J Med 2019; 381:1621-1631*