

La personalizzazione genotipo-guidata della terapia antiaggregante: nuove evidenze dallo studio TAILOR PCI

Sono stati recentemente presentati, al congresso dell'American College of Cardiology (ACC), quest'anno svoltosi in modalità virtuale, i risultati del TAILOR PCI, il più ampio trial mai disegnato al fine di valutare l'efficacia dei test genetici per la titolazione della terapia anti-aggregante piastrinica in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCI). Lo studio ha mancato il suo endpoint primario di dimostrare una riduzione pre-specificata di almeno il 50% di eventi cardiovascolari comprendenti morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ischemia ricorrente e trombosi di stent. Tuttavia i risultati sono tutt'altro che fallimentari e vanno analizzati attentamente.

5302 pazienti sottoposti a PCI per sindromi coronariche acute e in minor parte coronaropatia stabile, sono stati randomizzati a ricevere, oltre ad aspirina 100 mg/die, terapia antiaggregante convenzionale (clopidogrel 75 mg/die) o genotipo-guidata (ticagrelor 90 mg bis in die nei pazienti portatori di alleli "loss of function" del CYP2C19*2/*3 e clopidogrel 75 mg/die negli altri pazienti). Per la genotipizzazione è stata utilizzata una piattaforma (Spartan RX technology) in grado di determinare lo stato allelico del gene CYP2C19 (*1,*2,*3,*17) in pochi minuti, attraverso materiale derivato da tamponi buccali.

La coorte di analisi primaria pre-specificata, ha incluso 1849 pazienti identificati come portatori di alleli mutati, 946 del primo gruppo e 903 del secondo rispettivamente. Tra questi pazienti l'end-point primario si è verificato dopo 12 mesi nel 4.0% del gruppo genotipo-guidato e nel 5.9% del gruppo convenzionale (hazard ratio, 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.43-1.02; p=0.056).

L'analisi di sensibilità pre-specificata che ha preso in considerazione gli eventi cumulativi, senza considerare quindi i soli primi eventi per paziente, ha dimostrato una riduzione significativa di incidenza dell'endpoint primario nel gruppo genotipo-guidato (hazard ratio, 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.41-0.89; p=0.011).

Un'altra analisi post-hoc ha rivelato una riduzione di circa l'80% di eventi nei primi tre mesi nei pazienti che avevano ricevuto la terapia genotipo-guidata.

Non si è osservata differenza significativa in termini di sicurezza, in particolare sanguinamenti maggiori e minori secondo la classificazione TIMI tra le due strategie (1.9% vs. 1.6%, rispettivamente).

Tali risultati quindi, pur considerando un formale “fallimento” dell’end-point primario, con un P-value comunque ai limiti della significatività, confermano le impressioni generate dal POPULAR-GENETICS (discusso già in precedenza su questo portale), in cui 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 altresì 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, TRIGGERPCI), 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.

In definitiva, in attesa dei dati del follow-up a 24 mesi del TAILOR PCI, e di ulteriori studi sull’argomento, è possibile ritenere la strategia di personalizzazione della terapia antiaggregante sulla base dei test farmacogenetici come plausibile in pazienti sottoposti a PCI, soprattutto quando le informazioni genetiche sono prontamente disponibili (anche con point-of-care) e qualora esse vengano utilizzate in integrazione con le variabili cliniche del singolo paziente (età, diabete, insufficienza renale, strategia invasiva e complessità delle lesioni coronariche, rischio emorragico).

Fonti

Pereira N. TAILOR PCI: tailored antiplatelet initiation to lessen outcomes due to decreased clopidogrel response after percutaneous coronary intervention. Presented on: March 28, 2020. ACC 2020.