Clopidogrel: genetica, e risposta al farmaco

Data 17 ottobre 2009
Categoria cardiovascolare

Pazienti con varianti genetiche perdita-di-funzione hanno risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche alterate al clopidogrel ed un aumentato rischio cardiaco che persiste dopo l'aggiustamento per altri potenziali e noti fattori di rischio.

Nonostante i grandi progressi nella diagnosi e nel trattamento delle sindromi coronariche instabili, è stimato che 785.000 Americani avranno un nuovo evento cardiaco acuto e che 470.000 avranno recidive di eventi quest'anno. Al centro della patogenesi delle sindromi coronariche acute vi è l'adesione e l'attivazione delle piastrine che porta all'aggregazione, alla formazione del trombo e all'occlusione del vaso. Sfortunatamente, il rischio assoluto di recidive di eventi vascolari tra i pazienti che assumono inibitori piastrinici resta relativamente alto. L'osservazione che la trombosi dipendente dalle piastrine avvenga nonostante il trattamento con inibitori piastrinici ha fatto sì che un ampio numero di studi si sia interessato del fallimento di questi trattamenti. Spesso definito "resistenza", il fallimento del trattamento in pazienti che assumono aspirina o clopidogrel è stato ascritto ad una miriade di cause, inclusa la non aderenza ai regimi farmacologici, le dosi inadeguate di farmaco, e le condizioni mediche coesistenti. Invero, una mancanza di risposta alla terapia può coinvolgere dal 5 al 45% dei pazienti. Inizia anche a diventare chiaro che fattori ereditari giocano un ruolo significativo nel determinare la funzione endogena delle piastrine e che la risposta di attivazione piastrinica varia ampiamente tra i pazienti. Comunque, varianti genetiche dei recettori piastrinici non hanno mostrato in maniera significativa di influenzare la funzione piastrinica, di alterare la risposta al farmaco, o di essere associate con malattia cardiovascolare.

Per il clopidogrel, un inibitore del recettore piastrinico P2Y12, vi sono dati che suggeriscono che fattori genetici possano influenzare la risposta al farmaco e modularne l'efficacia. La variante genetica responsabile sembra verificarsi non nell'atteso recettore P2Y12, quanto, piuttosto, in un enzima responsabile del metabolismo del farmaco. Il clopidogrel è un profarmaco che richiede l'attivazione da parte di specifici enzimi del citocromo P-450 epatico (CYP). I geni che codificano le tappe ossidative sono polimorfici, e precedenti studi hanno dimostrato che i portatori di specifici alleli del CYP2C19 e del CYP3A4 determinano una diminuzione della risposta agli effetti antipiastrinici del clopidogrel. Una ridotta risposta al clopidogrel è stata specificamente associata con il l'allele CYP2C19*2, che causa perdita perdita dell'effetto antiaggregante in pazienti dopo applicazione di stent coronarici e dopo infarto miocardico senza elevazione del tratto ST. E' compatibile con queste osservazioni farmacodinamiche che il prasugrel, un altro inibitore del P2Y12, sembri non essere influenzato dalla variabilità degli isoenzimi del CYP2C19.

E' anche compatibile con il ruolo svolto degli enzimi epatici che la co-somministrazione di omeprazolo, che è metabolizzato dal CYP2C19, si sia dimostrata in grado di ridurre l'effetto di inibizione piastrinica del clopidogrel. Due articoli contribuiscono alla comprensione delle variazioni genetiche di questi enzimi nel regolare le azioni e l'efficacia del clopidogrel.

In uno studio condotto da ricercatori del French Registry su Infarto Miocardico Acuto con Elevazione del Tratto ST e senza Elevazione del Tratto ST, (ClinicalTrials.gov number, NCT00673036), Simon e coll. riportano una coorte di più di 2200 pazienti trattati con clopidogrel che si presentavano con infarto miocardico acuto. I ricercatori, che hanno guardato la relazione tra varianti genetiche che erano potenzialmente rilevanti per la funzione piastrinica ed esiti clinici durante il periodo di 1 anno, hanno trovato che pazienti che portavano almeno 2 alleli CYP2C19 di perdita di funzione (*2, *3, *4, o *5) avevano un più alto tasso di eventi. I portatori della variante ABCB1 che modula l'assorbimento del clopidogrel hanno anche un modesto incremento del tasso di eventi. Comunque, non è stata trovata alcuna associazione con il polimorfismo del P2Y12 o della glicoproteina IIb/IIIa o con la cosomministrazione di omeprazolo.

In un altro studio, Mega e coll. hanno indagato l'associazione tra varianti genetiche nei geni CYP, la concentrazione plasmatica del metabolita attivo, e la funzione piastrinica nei soggetti sani. In un' analisi successiva, è stata studiata l'associazione tra varianti genetiche del CYP ed esiti cardiovascolari in circa 1500 pazienti che si erano presentati con sindrome coronarica acuta e che erano stati trattati con clopidogrel durante il precedente Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON–TIMI) 38 (NCT00097591).

Si è osservato che tra i soggetti sani i portatori di almeno uno degli alleli del CYP2C19 perdita-di-funzione avevano ridotti livelli di metabolita attivo del clopidogrel e minore riduzione dell'aggregazione piastrinica, paragonati ai non carriers. Nei soggetti trattati con clopidogrel nel TRITON–TIMI 38, i portatori degli alleli perdita-di-funzione avevano un aumentato rischio di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio o stroke, a paragone con i non carriers. Inoltre, i soggetti nel TRITON–TIMI 38 che erano portatori dell'allele CYP2C19*2 avevano un rischio di trombosi dello stent che era tre volte superiore a quello dei non carriers. In questo studio, le curve di eventi divergevano subito dopo il trattamento con clopidogrel, una scoperta che era compatibile con la potenziale immediata perdita di effetto inibitorio piastrinico. Non sembra, invece, compatibile con queste osservazioni il fatto che non sia stata trovata una spiegazione per l'aumentato sanguinamento tra i non carriers della variante del CYP2C19; tuttavia, il numero di pazienti era piccolo e la definizione di emorragia era potenzialmente troppo severa per discernere una differenza. Alcune scoperte di questi

studi non sono coerenti con quelle di reports precedenti. Precedentemente, si era notato che anche i portatori di CYP3A4 avevano una ridotta risposta al clopidogrel. Sebbene vi siano alcune differenze nelle popolazioni studiate, gli end points clinici negli studi attuali potrebbero prendere il posto dei surrogati per trombosi. Inoltre, come descritto da Simon e coll., l'uso degli inibitori di pompa protonica non ha effetto sulla risposta clinica al clopidogrel. Le cause di discrepanza rispetto a questa scoperta tra lo studio di Simon e coll. e reports precedenti non è chiaro. Comunque, finchè non verrà data risposta a questa domanda in un ampio set di pazienti con chiari esiti clinici, l'uso di esiti clinici, al posto di tests di funzionalità piastrinica, fornisce qualche rassicurazione. Questi due studi pongono alcune domande cardine.

Può la mancanza di effetto che è stata vista con la variante genetica essere superata da un aumento del dosaggio di clopidogrel?

La dose media somministrata nello studio francese era di 300 mg al giorno; nel TRITON–TIMI 38, veniva somministrata una dose standard di 300 mg al giorno, con uno scarto di dose di 75 mg in entrambi gli studi.

I pazienti con una variante CYP perdita-di-funzione avrebbero un miglioramento della funzione e degli esiti clinici (trombosi ed emorragia) con un inibitore piastrinico alternativo (quale il prasugrel) che non richiede una simile trasformazione epatica?

I test genetici e l'aggiustamento dei dosaggi o del tipo di terapia migliorerebbero l'efficacia?

I dati attualmente disponibili non consentono di rispondere a queste domande. Finchè non sarà stato completato uno studio prospettico che dimostri come trattare al meglio i pazienti, in particolare quelli che hanno uno scarso metabolismo del clopidogrel, non è chiaro se rendere routinari i test genetici sarebbe clinicamente o fiscalmente vantaggioso.

> Riassumendo, questi studi dimostrano che pazienti con varianti genetiche perdita-di-funzione hanno risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche alterate al clopidogrel ed un aumentato rischio cardiaco che persiste dopo l'aggiustamento per altri potenziali e noti fattori di rischio.

Quel che è singolare riguardo questi due studi è la loro concordanza nonostante le differenze tra le popolazioni di pazienti. Le osservazioni fondamentali sono simili: che gli alleli del CYP perdita-di-funzione sono associati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari acuti, in particolare tra pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo. Poichè queste varianti genetiche sono comuni nella popolazione generale, questa osservazione non è di scarso rilievo. Per operare la scelta della terapia necessitano ulteriori informazioni riguardanti i tests genetici, il ruolo delle classificazioni genotipiche, l'aggiustamento delle dosi e l'effetto di adeguate scelte terapeutiche sugli esiti trombotici ed emorragici in un ampio spettro di pazienti nella pratica clinica.

A cura di Patrizia Iaccarino

Fonti

1) Tabassome Simon et. Al. N Engl J Med 2009;360:363-75

2) Jessica L. Mega et. Al. N Engl J Med 2009;360:354-62

Riferimentibibliografici

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2009 update: a report from the American
Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008 December 15 (Epub ahead of print).

2. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. J Am Coll Cardiol 2005;46:986-93.

3. Frelinger AL III, Furman MI, Linden MD, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase- 2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. Circulation 2006;113:2888-96.

4. O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham
Heart Study. Circulation 2001;103:3051-6.

5. 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.

6. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. Clin Pharmacol Ther 2008;84:236-42.

7. 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.

8. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1895-900.