

# LA GENETICA NELLA SCELTA DELL'INIBITORE P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> PIÙ ADATTO

*M. F. Notarangelo, F. Pigazzani, D. Ardissino*

**Unità Operativa di Cardiologia,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.**

Le recenti innovazioni farmacologiche in ambito di inibizione piastrinica, ed in particolare lo sviluppo e l'introduzione nella pratica clinica di potenti inibitori del recettore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub><sup>1,2</sup>, hanno contribuito al cambiamento dello standard di trattamento farmacologico dei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA)<sup>3</sup>. Il cardiologo ha attualmente a disposizione un crescente numero di farmaci antiaggreganti piastrinici attraverso cui può ottimizzare la terapia del paziente con sindrome coronarica acuta, bilanciando attentamente il rischio ischemico e il rischio emorragico del singolo paziente, scegliendo così il farmaco ad esso più adatto. 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 trials clinici, non si dispone di chiare indicazioni su come trasferire tali dati nella pratica clinica quotidiana.

## **La scelta dell'inibitore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> più adatto tra Linee Guida e pratica clinica**

Le Linee Guida sulla rivascularizzazione miocardica della Società Europea di Cardiologia raccomandano di utilizzare i nuovi e potenti inibitori del recettore dell'ADP P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> prasugrel e ticagrelor, in associazione all'aspirina, indiscriminatamente e come prima scelta nei pazienti con sindrome coronarica acuta, consigliando l'utilizzo del clopidogrel solo quando prasugrel e ticagrelor non sono disponibili o sono controindicati<sup>3</sup>. Nelle Linee Guida mancano chiare indicazioni relative alla scelta dell'inibitore del recettore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> più adatto per il singolo paziente e non si fa riferimento a possibili strategie da utilizzare nella pratica clinica per effettuare una terapia antiaggregante piastrinica "personalizzata".

Sia prasugrel che ticagrelor, rispettivamente nei trials TRITON-TIMI 38 e PLATO<sup>1,2</sup>, hanno dimostrato una significativa riduzione degli eventi ischemici

e della morte cardiovascolare rispetto a clopidogrel, ponendo le basi per il cambiamento dello standard del trattamento farmacologico delle sindromi coronariche acute in Europa. Le Linee Guida europee hanno chiaramente recepito il dato di efficacia delle nuove molecole, ma non sembrano considerarne le limitazioni che possono avere nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta nel mondo reale.

Considerando i sottogruppi con minor beneficio clinico e/o aumentato rischio emorragico, così come i sottogruppi di pazienti esclusi dai trials TRITON-TIMI 38 e PLATO, appare chiaro che il 100% dei pazienti con sindrome coronarica acuta non è eleggibile al trattamento con prasugrel e ticagrelor.

Prima di tutto, sulla base del disegno di studio del TRITON-TIMI 38, nella pratica clinica il prasugrel non può essere utilizzato nei pazienti trattati con strategia conservativa ed il suo uso è limitato solo a quei pazienti che vanno incontro a valutazione dell'anatomia coronarica mediante esecuzione dell'esame coronarografico. In secondo luogo, nell'individualizzazione del trattamento antiaggregante piastrinico, va tenuto in considerazione l'aumentato rischio emorragico del prasugrel rispetto al clopidogrel [incremento relativo del rischio emorragico di circa il 30% (HR 1.32, 95% CI 1.03-1.68, p=0.03) con un piccolo incremento delle emorragie fatali nel braccio trattato con prasugrel del trial TRITON-TIMI 38] <sup>1</sup>. Inoltre, analisi post-hoc del TRITON-TIMI 38 hanno identificato tre sottogruppi di pazienti che hanno un minor beneficio, o addirittura un danno, dalla terapia con prasugrel (età >75 anni, peso <60 Kg, pregresso stroke) a causa dell'elevato rischio di sanguinamento <sup>1</sup>. Nella pratica clinica, infatti, il prasugrel è controindicato nei pazienti con storia di ictus ischemico o attacco ischemico transitorio e devono essere prese adeguate precauzioni nei pazienti con basso peso corporeo e nei pazienti anziani. Queste evidenze, nel loro insieme, non supportano un ampio utilizzo del prasugrel nel mondo reale, in quanto solo circa il 30% dei pazienti con sindrome coronarica acuta risulterebbe eleggibile per il trattamento con questo inibitore del recettore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>.

Il ticagrelor, invece, può essere utilizzato in un maggior numero di pazienti. Nel PLATO, infatti, tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento con ticagrelor appena veniva formulata la diagnosi di sindrome coronarica acuta, indipendentemente dalla strategia di trattamento pianificata (invasiva o conservativa) <sup>2</sup>, rendendo i risultati del trial più facilmente trasferibili nella pratica clinica.

Tuttavia, così come per il prasugrel, il sanguinamento sembra essere un problema di sicurezza anche per il ticagrelor. Nel PLATO, il ticagrelor aumentava in modo significativo i sanguinamenti maggiori non procedurali rispetto al clopidogrel. Sebbene i sanguinamenti correlati ad intervento di by-pass aortocoronarico erano simili nei due gruppi (HR 0.95, 95% CI 0.85-1.06, p=0.32), i sanguinamenti maggiori non correlati ad intervento di by-pass aortocoronarico sono risultati maggiori nel gruppo trattato con ticagrelor rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (HR 1.19, 95% CI 1.02-1.38, p=0.03) <sup>2</sup>. Nella pratica clinica, il ticagrelor è pertanto controindicato nei pazienti con fonti di sanguinamento attivo e nei pazienti con storia di emorragia intracranica. Inoltre, la necessità di una doppia somministrazione giornaliera e la frequente insorgenza di dispnea sono entrambi fattori che possono limitare la compliance del paziente alla terapia, come emerso da recenti studi osservazionali che

riportano una prematura sospensione del ticagrelor in circa il 14% dei pazienti con sindrome coronarica acuta<sup>4,5</sup>. Anche i criteri maggiori di esclusione del PLATO, con particolare riferimento ai pazienti che hanno eseguito terapia fibrinolitica nelle 24 ore precedenti la randomizzazione o che necessitano di terapia anticoagulante orale, pongono serie limitazioni all'utilizzo del ticagrelor nella pratica clinica. Da queste osservazioni appare chiaro che nel mondo reale circa un terzo dei pazienti con sindrome coronarica acuta non è eleggibile al trattamento con ticagrelor.

Si rende evidente, quindi, che il clopidogrel è ben lontano dall'essere soppiantato definitivamente e completamente dai nuovi farmaci antiaggreganti e potrebbe ancora rappresentare una valida opzione terapeutica nel setting di pazienti con sindrome coronarica acuta che presentano una sempre più crescente complessità clinica.

### **La genetica potrebbe aiutare nella scelta dell'inibitore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> più adatto?**

In questo scenario di possibili opzioni terapeutiche, il cardiologo deve considerare tutti e tre gli inibitori P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> attualmente disponibili (ticagrelor, prasugrel, clopidogrel) al fine di ottimizzare il trattamento antiaggregante sulla base del rischio ischemico ed emorragico del singolo paziente.

Fino ad ora la scelta personalizzata dell'agente antiaggregante piastrinico è stata effettuata considerando solo le 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.

I dati di farmacogenomica più rilevanti, attualmente disponibili, riguardano i polimorfismi genetici coinvolti nella farmacocinetica del clopidogrel<sup>6-29</sup>. È noto che non tutti i pazienti rispondono al clopidogrel allo stesso modo e che esiste una considerevole variabilità di risposta inter e intra-individuale<sup>30-34</sup>, tanto che circa il 30% dei pazienti, nonostante la corretta assunzione della terapia antiaggregante, può essere considerato "non risponder" e continua ad avere un'elevata reattività piastrinica, fattore centrale per lo sviluppo di complicanze ischemiche<sup>32</sup>. È inoltre noto che una quota minore di pazienti risponde in maniera esagerata al farmaco, andando incontro più facilmente a episodi di sanguinamento<sup>23,24</sup>.

I polimorfismi genetici più studiati ed i cui dati appaiono più solidi sono i polimorfismi del gene ABCB1<sup>8,12,13,15</sup> e quelli del citocromo 2C19<sup>6-9,14,15,17,18-22</sup>.

È stato ipotizzato che il polimorfismo 3.435 del gene ABCB1, codificante la glicoproteina P, pompa di efflusso intestinale dei farmaci, influenzi la risposta al clopidogrel<sup>8,12,13,15</sup>. Tale polimorfismo, infatti, risulta in un incremento di funzione della pompa con conseguente riduzione dell'assorbimento del clopidogrel. A conferma di tale ipotesi, l'analisi genetica della popolazione dello studio TRITON-TIMI 38 ha dimostrato che i soggetti omozigoti per la variante 3.435 (TT) avevano una biodisponibilità di clopidogrel nettamente ridotta ed un elevato rischio di prognosi cardiovascolare infausta rispetto ai pazienti eterozigoti ed ai pazienti "wild type" (CT e CC)<sup>8</sup>. È stato dimostrato, inoltre, che i polimorfismi genetici del citocromo 2C19 si associano a riduzione o incremento dell'attività enzimatica, interferendo con la produzione del metabolita attivo del clopidogrel e con l'effetto antiaggregante. In particolare,

i pazienti portatori della variante genetica \*2 del CYP2C19 metabolizzano il clopidogrel più lentamente, hanno in circolo una minor quantità di farmaco attivo e, pertanto, hanno un più alto rischio di complicanze ischemiche<sup>6</sup>. Inoltre, sono state individuate ulteriori varianti genetiche del citocromo 2C19 (CYP2C19\*17) che codificano per un enzima che metabolizza il farmaco più velocemente e conferiscono, quindi, un più elevato rischio di sanguinamento<sup>23</sup>. È noto che sia gli eterozigoti sia gli omozigoti per la variante CYP2C19\*2 hanno una frequenza di mortalità, infarto miocardico e stroke del 50% maggiore rispetto ai pazienti “wild type” ed una frequenza 3 volte maggiore di trombosi di stent<sup>8</sup>; inoltre, i soggetti portatori dell’allele \*17 hanno un rischio di sanguinamento maggiore, incrementato di 4 volte<sup>23</sup>.

Questi dati sono particolarmente rilevanti in quanto i polimorfismi del citocromo 2C19 sono frequenti in oltre un terzo della popolazione europea e in circa il 50% della popolazione di origine asiatica.

La solidità dei dati riguardanti il citocromo 2C19 emerge chiaramente dalla meta-analisi di Mega et al., che conferma come in una popolazione costituita da circa 9.685 pazienti, di cui il 91% sottoposto a rivascularizzazione percutanea, i portatori della variante \*2 del citocromo 2C19, sia eterozigoti sia omozigoti, hanno un rischio maggiore di andare incontro a morte cardiovascolare, infarto miocardico, stroke e trombosi di stent<sup>22</sup>. Più di recente, inoltre, la meta-analisi di Holmes et al. ha confermato un incremento significativo del rischio di trombosi di stent (RR 1.75; 95% CI 1.5-203) o MACE (RR1.18; 95% CI 1.09-1.28) nei pazienti portatori della variante \*2 del citocromo 2C19.

Dati riguardanti l’associazione delle varianti genetiche del citocromo CYP2C19 e di ABCB1 con l’outcome clinico mostrano un incremento assoluto del 7.3% nel rischio di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico o stroke, nella popolazione di pazienti allo stesso tempo omozigoti ed eterozigoti per la variante CYP2C19\*2 (TT e CT) e omozigoti per la variante 3.435 del gene ABCB1 (TT)<sup>8</sup>.

Sulla base di questi dati, nel marzo 2010, la Food and Drug Administration (FDA) ha rivisto la scheda tecnica del clopidogrel per includere informazioni sulla disponibilità di test volti a identificare i pazienti con polimorfismi genetici e per enfatizzare l’opportunità, per gli operatori sanitari, di usare dosi alternative di clopidogrel o altri farmaci antiaggreganti nei pazienti portatori dei genotipi più a rischio di un’alterata risposta al farmaco<sup>35,36</sup>.

Non è da sottovalutare il fatto che i polimorfismi genetici non sembrano influenzare l’outcome dei pazienti trattati con prasugrel e ticagrelor. L’analisi farmacogenetica del trial TIMI-38 ha mostrato, infatti, che le varianti genetiche del citocromo CYP2C19 e di ABCB1 non influenzano la farmacocinetica e la farmacodinamica, né l’outcome clinico dei pazienti trattati con prasugrel; il sotto-studio genetico del PLATO ha dimostrato che il ticagrelor è più efficace rispetto al clopidogrel indipendentemente dalla presenza dei polimorfismi del citocromo CYP2C19<sup>8,15</sup>.

Queste stesse analisi post-hoc mostrano, inoltre, che il rischio trombotico dei pazienti non portatori delle varianti genetiche associate al citocromo CYP2C19 trattati con clopidogrel è simile al rischio trombotico di quelli trattati con prasugrel e ticagrelor<sup>8,15</sup>. Questo dato suggerisce che i pazienti non portatori delle varianti genetiche, cosiddetti “metabolizzatori estensivi del clopidogrel”, possono essere trattati in maniera efficace con il clopidogrel. I ri-

sultati dello studio GIANT (Chevalier et al. TCT 2013) confermano tale ipotesi. Infatti, in 1.499 pazienti con infarto miocardico trattati con angioplastica primaria, la modifica della terapia antiaggregante piastrinica sulla base del risultato del test genetico per l'identificazione dello stato di metabolizzatore lento del clopidogrel (incremento del dosaggio di clopidogrel o switch a prasugrel) consentiva di ottenere una frequenza di eventi ischemici simile ai pazienti con profilo genetico favorevole e conseguente metabolizzazione estensiva del clopidogrel (3.3% vs. 3.04% p=NS). Inoltre, l'end-point composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e trombosi di stent a 12 mesi è risultato essere 5 volte più alto nel 14% di pazienti metabolizzatori lenti, in cui non era stata modificata la terapia antiaggregante in accordo al risultato del test genetico (3.3% vs. 15.6%, p <0.0001).

Attualmente, sebbene esista una buona evidenza relativa alla validità analitica di test genetici per la valutazione della variante genetica CYP2C19 \*2, sono relativamente pochi i trial in corso che esplorano la fattibilità e l'efficacia di una terapia antiaggregante personalizzata sulla base del genotipo nei pazienti sottoposti a PCI (NCT02065479, NCT01452139 RAPID-STEMI, NCT01742117 TAILOR-PCI ClinicalTrials.gov). Tali trial sono tuttavia gravati dalla limitazione di essere stati disegnati per un esiguo numero di pazienti e prevalentemente utilizzando end-point surrogati, come ad esempio la reattività piastrinica, per valutare l'efficacia clinica della scelta dell'inibitore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> sulla base del genotipo.

Ad oggi, pertanto, non può ancora essere indicato eseguire il test genetico per la ricerca delle varianti genetiche associate al metabolismo del clopidogrel in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta perché l'utilità clinica e la costo-efficacia di tale strategia non è ancora stata validata.

Il POPular GENETICS è l'unico trial attualmente in corso che prevede un end-point clinicamente rilevante per la valutazione dell'efficacia della scelta della terapia antiaggregante piastrinica guidata dalle informazioni di farmacogenetica ed affronta in maniera prospettica la problematica della costo-efficacia di tale strategia<sup>37</sup>. Si tratta di un trial multicentrico randomizzato, in cui è previsto l'arruolamento di 2.700 pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria che saranno randomizzati a genetic test o standard care. Nel braccio genetic test, che prevede l'analisi genetica delle varianti \*2 e \*3 del CYP2C19, i pazienti riceveranno clopidogrel se risultati metabolizzatori estensivi, riceveranno invece prasugrel e ticagrelor se risulteranno metabolizzatori lenti. End-point primario dello studio è il beneficio clinico netto derivante dall'analisi di morte cardiovascolare, infarto miocardico, trombosi di stent, stroke e sanguinamenti maggiori secondo la classificazione PLATO. Il protocollo di questo trial prevede inoltre un'analisi di costo-efficacia della strategia di scelta dell'inibitore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> guidata dal genotipo. In effetti, la conoscenza del genotipo, mediante la selezione dei pazienti sicuramente responder al clopidogrel, consentirebbe di selezionare a priori i pazienti in cui questo farmaco antiaggregante ha massima efficacia e massima sicurezza, e porterebbe ad un notevole risparmio di risorse economiche, selezionando la minima quota di pazienti che invece necessiterebbe assolutamente dei nuovi farmaci antiaggreganti più costosi.

È doveroso sottolineare che gli studi clinici che hanno fino ad ora affrontato la tematica della medicina personalizzata nei pazienti con sindrome coro-

narica acuta in realtà affrontano il problema in maniera parziale, ovvero si fermano ad analizzare la possibilità di personalizzare la terapia antiaggregante piastrinica sulla base delle sole informazioni derivanti dalla conoscenza del genotipo. Va ricordato che il tentativo di personalizzare la terapia antiaggregante utilizzando, di converso, il solo dato fenotipico (come veniva fatto nei trial GRAVITAS, ARCTIC, TRIGGER-PCI)<sup>38-40</sup> 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). Non è ancora stato dimostrato che una strategia di scelta dell'inibitore del recettore P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, che incorpori i dati di farmacogenetica e le variabili cliniche, sia più efficace della strategia che tiene in considerazione le sole variabili cliniche e, soprattutto, che il valore incrementale dato dalla conoscenza del genotipo si trasferisca in un beneficio clinico per il paziente, misurato in termini di una riduzione di eventi ischemici ed emorragici dovuta ad una scelta della terapia antiaggregante piastrinica personalizzata. La sfida della moderna cardiologia sarà quella di dimostrare, mediante un grande trial randomizzato su popolazione europea, che la medicina personalizzata nei pazienti con sindrome coronarica acuta non solo è fattibile, ma anche clinicamente utile.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2007; 356:2001-15
- 2) *Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57
- 3) *Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014 Oct 1; 35(37):2541-619
- 4) *Dehghani P, Chopra V, Booker J et al.* Real world experience with ticagrelor in Central Canada. *JACC* 2014; 63 (12\_S).
- 5) *Bergmeijer TO, Janssen PWA, Van Rooijen DJ et al.* Ticagrelor is frequently discontinued in real world setting. *Eur Heart J* 2013; 34 (suppl 1)
- 6) *Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al.* Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354-62
- 7) *Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302:849-57
- 8) *Mega JL, Close S, Wiviott SD et al.* Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376:1312-9
- 9) *Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, et al.* CYP2C19 and nongenetic factors predict

- poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1251-59
- 10) *Verstuyft C, Simon T, Kim RB*. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur Heart J* 2009; 30:1943-63
  - 11) *Marin F, Conejero RG, Capranzano P, et al*. Pharmacogenetics in Cardiovascular Antithrombotic Therapy. *JACC* 2009; 54:1041-57
  - 12) *Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G et al*. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:486-501
  - 13) *Spiewak M, Malek LA, Kostrsewa G et al*. Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol Pol* 2009; 67:827-34
  - 14) *Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M et al*. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360:363-75
  - 15) *Wallentin L, James S, Storey RF et al*. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376:1320-8
  - 16) *Tiroch KA, Sibbing D, Koch W et al*. Protective effect of the CYP2C19 \*17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J* 2010; 160:506-12
  - 17) *Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A et al*. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116:496-526
  - 18) *Lanham KJ, Oestreich JH, Dunn SP, et al*. Impact of genetic polymorphisms on clinical response to antithrombotics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2010; 3: 87-99
  - 19) *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; 373:309-317
  - 20) *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; 30:916-922
  - 21) *Harmsze AM, van Werkum J W, ten Berg JM et al*. CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur Heart J* 2010; 31:3046-53
  - 22) *Mega JL, Simon T, Collet JP et al*. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. A meta-analysis. *JAMA* 2010; 304:1821-30
  - 23) *Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al*. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121:512-518
  - 24) *Sibbing D, Gebhard D, Koch W et al*. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1685-93
  - 25) *Terpening C*. Clopidogrel: a pharmacogenomic perspective on its use in coronary artery disease. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2010; 4:117-128
  - 26) *Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al*. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2429-36
  - 27) *Umemura K, Furuta T, Kondo K*. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics to an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1439-41
  - 28) *Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al*. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on resi-

- dual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2427-34
- 29) *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; 108:2244-47.75.
  - 30) *Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al.* Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107:2908-13
  - 31) *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
  - 32) *Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3171-75
  - 33) *Wiviott SD.* Clopidogrel Response Variability, Resistance, or Both? *Am J Cardiol* 2006; 98:18-24
  - 34) *Serebruany VL, Syeinhubl SR, Berger PB, et al.* Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246-51
  - 35) *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/ucm203888.htm> Dic 3; 2010
  - 36) *Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, et al.* ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: approaches to the FDA “Boxed Warning”: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122:537-557
  - 37) *Bergmeijer TO, Janssen PW, Schipper JC, et al.* CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients-Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI(POPular) Genetics study. *Am Heart J* 2014 Jul; 168:16-22
  - 38) *Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011 Mar 16; 305:1097-105
  - 39) *Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al.* A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jun 12; 59(24):2159-64
  - 40) *Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al.* Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012 Nov 29; 367:2100-9